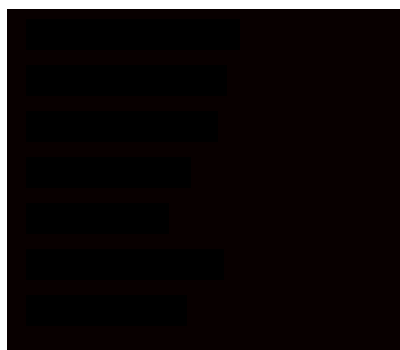


ANALIZA EKONOMICZNA

PALONOSETRON (ALOXI[®]) W PROFILAKTYCE NUDNOŚCI I WYMIOTÓW U PACJENTÓW DOROSŁYCH OTRZYMUJĄCYCH CHEMIOTERAPIĘ O ŚREDNIM LUB WYSOKIM POTENCJALE EMETOGENNYM

Wersja 1.10



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Podleśna 83
05-552 Łazy

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Wprowadzenie	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.2.1. Definicja	13
1.2.2. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV)	14
1.2.3. Algorytmy postępowania w profilaktyce i leczeniu CINV	16
1.2.4. Postępowanie ratunkowe	17
1.3. Interwencja oceniana - palonosetron	17
1.4. Komparatory	18
1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów [25]	18
1.4.2. Ondansetron	20
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	22
2. Metodyka	24
2.1. Scenariusze	24
2.2. Technika analityczna	25
2.3. Struktura modelu	26
2.4. Forma analizy	27
2.5. Populacja docelowa	27
2.6. Porównywane interwencje	28
2.7. Perspektywa analizy	28
2.8. Horyzont czasowy	28
2.9. Efekty zdrowotne	29
2.10. Koszty	30
2.11. [REDAKTOWANE]	32
2.12. Dyskontowanie	32
2.13. Próg opłacalności	33
2.14. Analiza wrażliwości	33
2.14.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	33
2.14.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości	36

3. Dane źródłowe	38
3.1. Charakterystyka populacji	38
3.2. Efektywność interwencji i komparatorów	38
3.2.1. Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym	40
3.2.2. Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym	42
3.3. Użyteczności stanów zdrowia	50
3.4. Schematy leczenia i koszty	52
3.4.1. Profilaktyka	52
3.4.2. Brak odpowiedzi na leczenie	55
4. Charakterystyka modelu	60
4.1. Założenia	60
4.2. Zasada działania	60
4.2.1. Schemat	60
4.2.2. Stany modelu	61
4.2.3. Rozkład prawdopodobieństwa stanów	61
4.3. Opcje modelu	62
5. Wyniki – porównanie bezpośrednie	63
5.1. Populacja MEC	63
5.1.1. Wyniki analizy deterministycznej	63
5.1.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	72
5.1.2. Analiza PSA	80
5.2. Populacja HEC	93
5.2.1. Wyniki analizy deterministycznej	94
5.2.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	98
5.2.3. Analiza PSA	102
6. Walidacja	110
6.1. Walidacja wewnętrzna	110
6.2. Walidacja konwergencji	110
6.3. Walidacja zewnętrzna	112
7. Podsumowanie	118
8. Wnioski	125
9. Ograniczenia	126
10. Dyskusja	128
11. Bibliografia	130

12. Spis elementów	134
13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	138
14. Aneks	141
14.1. Parametry modelu.....	141
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
14.3. Strategie wyszukiwania oraz charakterystyki badań	152
14.3.1. Użyteczności stanów zdrowia	152
14.3.2. Analizy ekonomiczne	164
14.4. Wyniki – porównanie pośrednie – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.....	170
14.4.1. Wyniki oceny klinicznej.....	170
14.4.2. Wyniki oceny ekonomicznej	170
14.5. Wyniki – porównanie pośrednie – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	202
14.5.1. Wyniki oceny klinicznej.....	202
14.5.2. Wyniki oceny ekonomicznej	202

INDEKS SKRÓTÓW

5-HT3	Serotonina
5-HT3 RA	Antagonista receptorów serotoninowych
AC	Schemat doksorubicyna + cyklofosfamid
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APR	Aprepitant
BC CCLP	Cyklofosfamid w ramach adjuwantowej terapii raka piersi (<i>Breast Cancer – Cyclophosphamide</i>)
bd	Brak danych
BO	Brak odpowiedzi – leczenie ratunkowe w ambulatorium (stan modelu)
CEAR	Baza Analiz Kosztów-Efektywności (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CINV	Nudności i wymioty związane z chemioterapią przeciwnowotworową (<i>Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting</i>)
CK	Całkowita kontrola (stan modelu)
CO	Całkowita odpowiedź na leczenie (stan modelu)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
DEX	Deksametazon
EC	Schemat epirubicyna + cyklofosfamid
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia (<i>European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaires</i>)
FLIC	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia u pacjentów z rakiem (<i>Functional Living Index-Cancer</i>)
FLIE	Skala stosowana do oceny wpływu nudności na codzienne czynności (<i>Functional Living Index for Emesis</i>)

H2H	Porównanie bezpośrednie (<i>Head to Head</i>)
HEC	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym (<i>High Emetogenic Chemotherapy</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
i.v.	Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>)
LC CIS	Cisplatyna w leczeniu raka płuc (<i>Lung Cancer – Cisplatin</i>)
LC CRB	Karboplatyna w leczeniu raka płuc (<i>Lung Cancer – Carboplatin</i>)
LR	Leczenie ratunkowe (stan modelu)
MEC	Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym (<i>Moderately Emetogenic Chemotherapy</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OND	Ondansetron
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PAL	Palonosetron
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
p.o.	Podanie doustne (<i>Per Os</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (<i>Quality Adjusted Life Year</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SF-36	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia (<i>Short Form Health Survey</i>)

- SG** Metoda loterii
 (*Standard Gamble*)

- TTO** Metoda handlowania czasem
 (*Time Trade Off*)

- VAS** Wizualna skala analogowa
 (*Visual Analogue Scale*)

- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
 (*World Health Organisation*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania palonosetronu (Aloxi®) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).

■ Metodyka

Analiza obejmuje porównanie efektów zdrowotnych (QALY) oraz kosztów ocenianej interwencji (palonosetronu - Aloxi®) w populacji dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanej ze stosowaniem chemioterapii (MEC lub HEC). Palonosetron w dawkach 0,25 mg w podaniu dożylnym lub 0,50 mg w podaniu doustnym (MEC) oraz 0,25 mg w podaniu dożylnym (HEC) w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami porównano z następującymi opcjami terapeutycznymi:

- MEC:
 - ondansetron (**OND**) stosowany w monoterapii (lub w skojarzeniu z kortykosteroidem),
- HEC:
 - ondansetron (**OND**) stosowany w skojarzeniu z kortykosteroidem (lub monoterapii),
- Dodatkowy komparator – HEC:
 - schemat trójlekowy aprepitant, ondansetron i deksametazon (**APR+OND+DEX**) podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model kohortowy w pięciodniowym horyzoncie czasowym (licząc od dnia podania dawki profilaktycznej przed rozpoczęciem chemioterapii). Horyzont czasowy został określony na podstawie okresu obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej. Założony horyzont czasowy pozwala na ocenę wyników dotyczących zarówno fazy ostrej (pierwsza doba po podaniu leku), jak i późnej (2-5 doby). Długość cyku modelu wynosi 1 dzień. [REDACTED]

Efekty zdrowotne wyrażono za pomocą lat życia skorygowanych jakością (QALY), liczonych od momentu rozpoczęcia terapii. Uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencją:

- całkowita odpowiedź,
- całkowita kontrola,
- brak wymiotów,
- brak konieczności leczenia ratunkowego.

Koszty leczenia obejmują wydatki płatnika na stosowane leki (profilaktyka przeciwwymiotna) oraz koszt udzielonych świadczeń (leczenia ratunkowego w ramach ambulatorium i w ramach hospitalizacji). [REDACTED]

Wyniki przedstawiono uwzględniając perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta.

■ Wyniki

Porównanie bezpośrednie PAL vs OND – populacja MEC

Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: [redacted] dla palonosetronu, [redacted] dla ondansetronu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a ondansetronem wynosi [redacted].

Wyniki oceny ekonomicznej

Palonosetron w podaniu doustnym ([redacted]ę)

Z perspektywy płatnika publicznego, różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [redacted]. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania palonosetronu zamiast ondansetronu wynosi [redacted] i [redacted] od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [redacted].

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [redacted]. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania palonosetronu zamiast ondansetronu wynosi [redacted] i [redacted] od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [redacted].

Palonosetron w podaniu dożylnym ([redacted])

Z perspektywy płatnika publicznego, różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [redacted]. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania palonosetronu zamiast ondansetronu wynosi [redacted] i [redacted] od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [redacted].

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [redacted]. Terapia palonosetronem w porównaniu z ondansetronem jest [redacted]. W przyjętym

horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Porównanie bezpośrednie PAL vs OND – populacja HEC

Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED] dla palonosetronu, [REDACTED] dla ondansetronu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a ondansetronem wynosi [REDACTED].

Wyniki oceny ekonomicznej

Palonosetron w podaniu dożylnym ([REDACTED])

Z perspektywy płatnika publicznego różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [REDACTED]. Terapia palonosetronem w porównaniu z ondansetronem jest [REDACTED]. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [REDACTED]. Terapia palonosetronem w porównaniu z ondansetronem jest [REDACTED]. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności palonosetronu (Aloxi®) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator oraz punkty końcowe):

Populacja

- Dorośli pacjenci wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z MEC lub HEC.

Interwencja

- Palonosetron (**PAL**) podany jednorazowo na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym:
 - w populacji otrzymującej MEC:
 - 0,25 mg w podaniu dożylnym ([REDACTED]) w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem
 - 0,50 mg w podaniu doustnym ([REDACTED]) w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem,
 - w populacji otrzymującej HEC:
 - 0,25 mg w podaniu dożylnym ([REDACTED]) w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem.

Komparatory

- MEC:
 - ondansetron (**OND**) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem,
- HEC:
 - ondansetron (**OND**) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem,

Dodatkowy komparator – HEC

- schemat trójlekowy aprepitant, ondansetron i deksametazon (**APR+OND+DEX**) podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Punkty końcowe

- efekty zdrowotne wyrażone za pomocą zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY),
- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

1.2. Problem zdrowotny

W niniejszym rozdziale przedstawiono wybrane aspekty analizowanego problemu zdrowotnego, istotne z punktu widzenia analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis problemu zdrowotnego zamieszczono w analizie klinicznej [1].

1.2.1. Definicja

Nudności i wymioty są działaniami niepożądanymi pojawiającymi się po zastosowaniu chemioterapii (CINV) lub radioterapii u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Najczęściej występującymi objawami związanymi z podawaniem chemioterapii są nudności i wymioty typu ostrego, pojawiające się od kilku minut do kilku godzin od momentu zastosowania leczenia. Występują również nudności i wymioty późne, pojawiające się po upływie 24 godz. od rozpoczęcia chemioterapii. [2]

Nasilenie nudności i wymiotów ściśle zależy od potencjału emetogennego zastosowanych leków. Obecnie wyróżnia się 4 grupy cytostatyków, z których podawaniem wiąże się określony poziom ryzyka CINV (Rozdz. 1.2.2.2). Nudności i wymioty pojawiające się po zastosowaniu chemioterapii lub radioterapii wpływają negatywnie na jakość życia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych. Konsekwencją niekontrolowanych nudności i wymiotów, obok zaburzeń elektrolitowych, może być niechęć lub nawet rezygnacja z dalszego leczenia. Znaczące nasilenie dolegliwości może prowadzić do pęknięć przełyku, przepukliny roztworu przełykowego, utraty masy ciała, utraty apetytu, odwodnienia, problemów z koncentracją oraz aspiracyjnego zapalenia płuc i anoreksji. [3–9]

CTZ, zlokalizowany w pniu mózgu (*area postrema*), zawiera głównie receptory serotoninowe typu 3 (5-hydroksytryptamina, 5-HT₃) oraz dopaminergiczne (D₂). Ośrodek wymiotny zawiera natomiast receptory histaminowe, muskarynowe, opioidowe i serotoninowe typu 2. [2, 9] Receptory pełnią rolę pośredników w transmisji impulsów do ośrodka wymiotnego przez włókna aferentne. [10–12]

Odruch wymiotny może być aktywowany przez:

- aferentne neurony trzewne (z krtani, przewodu pokarmowego, narządów śródpiersia),
- aferentne neurony nerwu błędnego,
- aferentne neurony przedsionkowo-komorowe,
- impulsy wzrokowe i korowe,

- impulsy z ośrodka wyzwalającego – chemoreceptor trigger zone (CTZ). [8, 13]

Cytostatyki w nie do końca poznany sposób wywołują nudności i wymioty. Leki z tej grupy lub ich metabolity pobudzają receptory znajdujące się w ośrodku wyzwalającym (*trigger zone*), umiejscowionym w okolicy komory IV i pnia mózgu (*area postrema*), co może prowadzić do wystąpienia nudności i wymiotów. Receptory te mogą być stymulowane poprzez bądź to substancje dostarczane przez płyn mózgowo-rdzeniowy lub krew (mechanizm centralny), bądź w wyniku stymulacji receptorów błony śluzowej gardła i przewodu pokarmowego (mechanizm obwodowy). [2, 14, 15]

1.2.2. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV)

1.2.2.1. Typy reakcji wymiotnych

Wystąpienie i przebieg reakcji wymiotnych zależy od:

- czynników związanych z rodzajem chemioterapii (rodzaj cytostatyków, dawki leków, stosowane schematy, droga podania),
- czynników związanych z charakterystyką pacjentów (wiek i płeć chorego, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, spożywanie alkoholu, współistnienie choroby lokomocyjnej, ciąża, indywidualna wrażliwość, uwarunkowania psychologiczne). [2, 3, 16, 17]

Nudności i wymioty są częściej doświadczane przez kobiety (prawdopodobnie związane jest to z większą wrażliwością na analgetyki opioidowe, cytostatyki i inne leki), chorych z nowotworami przewodu pokarmowego, narządu rodowego, piersi, układu chłonnego i krwiotwórczego, rzadziej natomiast pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz płuc. [9]

W następstwie chemioterapii lub radioterapii, mogą występować nudności i wymioty:

- ostre – pojawiające się już po kilku minutach od rozpoczęcia chemioterapii, najczęściej występują jednak po 1-2 godz. od rozpoczęcia podawania leku i zwykle ustępują po 24 godz. (schematy z użyciem m.in. cisplatyny, antracyklin, dakarbazyny),
- późne – występujące w okresie od 24 godz. do 5 dni po podaniu chemioterapii, niekiedy jednak utrzymują się nawet przez kilkanaście dni; dotyczą przede wszystkim chorych otrzymujących cisplatynę i cyklofosfamid w wysokich dawkach (brak wcześniejszych nudności i wymiotów typu wczesnego); za opóźniony typ CINV prawdopodobnie odpowiadają inne niż serotonina neurotransmitery, przede wszystkim substancja P [18]; zaobserwowano korelację między CINV typu ostrego i późnego (w wypadku gorszej kontroli dolegliwości typu ostrego ryzyko nasilonych CINV typu opóźnionego jest większe),
- opóźnione – występujące bez wcześniejszych zdarzeń typu ostrego,
- przedłużone – przybierające formę przetrwałą i utrzymujące się nawet przez kilkanaście dni,

- wyprzedzające (przepowiadające) – wymioty występujące bezpośrednio przed planowanym podaniem cytostatyków, głównie u chorych, u których kontrola CINV w trakcie wcześniejszych kursów chemioterapii była nieskuteczna; ryzyko wystąpienia CINV wyprzedzających jest szczególnie wysokie u pacjentów z chorobą lokomocyjną w wywiadzie. [2, 3, 16, 17]

Ze względu na skuteczność leczenia CINV mogą mieć charakter dolegliwości typu:

- opornego – niecałkowicie opanowane, niezależnie od zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego,
- przebijającego – sporadyczne występowanie, niezależnie od wyjściowo obserwowanej względnej skuteczności leków przeciwwymiotnych. [2, 3, 16, 17]

Nasilenie CINV zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zaprezentowano poniżej (Tabela 1, Tabela 2). [2]

Tabela 1.
Intensywność nudności wg kryteriów WHO [2]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
Brak apetytu, bez innych zaburzeń	Zaburzenia odżywiania, ale bez utraty masy ciała, odwodnienia i cech niedożywienia	Zaburzone doustne przyjmowanie płynów i pokarmów stałych	Niemожność jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Śmierć

Tabela 2.
Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [2]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
1 epizod/24 godz.	2-5 epizodów/24 godz.	≥6 epizodów/24 godz.	>10 epizodów/24 godz.	Śmierć

1.2.2.2. Potencjał emetogeny cytostatyków

Ryzyko wystąpienia CINV uzależnione jest od tzw. potencjału emetogennego (grec. *emesis* – wymioty) chemioterapii. Wyróżnia się 4 grupy leków, które zostały wyodrębnione na podstawie odsetka pacjentów, u których mogą wystąpić nudności i wymioty (Tabela 3).

Tabela 3.
Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [2]

Potencjał emetogenny	Częstość występowania CINV	Leki
Wysoki	> 90% pacjentów	altretamina, cisplatyna > 50 mg/m ² , cyklofosfamid > 1500 mg/m ² , dakarbazyna, karmustyna > 250 mg/m ² , chlormetyna, prokarbazyna (doustnie), streptozotocyna
Średni^a	30%–90% pacjentów	aldesleukina, amifostyna > 300 mg/m ² , azacytydyna, busulfan > 4 mg/m ² , cisplatyna < 50 mg/m ² , cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m ² , cytarabina > 1000 mg/m ² , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd (doustnie), heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid, interleukina-2 > 12–15 mln j./m ² , irynotekan, lomustyna, melfalan > 50 mg/m ² , metotreksat 250–1000 mg/m ² , oksaliplatyna > 75 mg/m ² , winorelbina (doustnie)
Niski	10%–30% pacjentów	amifostyna ≤ 300 mg/m ² , cytarabina 100-200 mg/m ² , doksorubicyna liposomalna, docetaksel, etopozyd, fluorouracyl, gemcitabina, kapecytabina, metotreksat < 250 mg/m ² , mitoksantron, mitomycyna, pemetreksed, paklitaksel, topotekan, temozolomid
Minimalny	< 10% pacjentów	alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezomib, busulfan (dawki standardowe), cetuksymab, chlorambucil (doustnie), deksrazoksan, erlotinib, fludarabina, gefitinib, hydroksymocznik (doustnie), interferon α, kladrybina, melfalan (doustnie), metotreksat < 50 mg/m ² , pentostatyna, rytuksymab, tioguanina (doustnie), trastuzumab, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina

a) Schematy obejmujące łączne podanie doksorubicyny lub epirubicyny i cyklofosfamidu kwalifikowane są jako chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym.

Intensywność i nasilenie CINV oraz spodziewany efekt leczenia przeciwwymiotnego zależy także od czynników niezależnych od rodzaju stosowanej chemioterapii, do których zalicza się:

- wiek (leczenie CINV jest skuteczniejsze w grupie chorych w starszym wieku),
- płeć (u kobiet obserwowane jest większe nasilenie CINV niż u mężczyzn przyjmujących ten sam schemat leczenia),
- spożycie alkoholu (powyżej 80 g alkoholu dziennie spożywane przez dłuższy okres czasu zmniejsza prawdopodobieństwo CINV),
- zła odpowiedź na leczenie przeciwwymiotne w trakcie uprzednio stosowanej chemioterapii zwiększa ryzyko CINV przy kolejnych podaniach chemioterapii,
- choroba lokomocyjna w wywiadzie (wyższe ryzyko wystąpienia CINV),
- dobry stan ogólnej wydolności fizycznej i wysoki poziom motywacji do leczenia (mniejsze ryzyko wystąpienia CINV). [2, 3, 16, 17, 19]

1.2.3. Algorytmy postępowania w profilaktyce i leczeniu CINV

W zapobieganiu oraz leczeniu CINV stosuje się leki z następujących grup:

- antagoniści receptora serotoniny 5-HT₃,
- antagoniści receptora dopaminowego,
- leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK₁,
- kortykosteroidy,
- inne (pochodne benzodiazepiny, haloperidol, droperidol, pochodne fenotiazyny).

Charakterystyki poszczególnych grup zamieszczono w analizie klinicznej [1].

1.2.4. Postępowanie ratunkowe

Wszystkie opisane w poprzednim rozdziale leki można stosować w ramach postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia terapii zapobiegawczej. Podstawową zasadą leczenia ratunkowego jest podanie leku o odmiennym mechanizmie działania niż ten, który zastosowano w ramach profilaktyki CINV. [2] Najważniejsze zasady leczenia ratunkowego przedstawiono w Tabeli 4.

W przypadku wystąpienia niekontrolowanych CINV istotnie obniżających jakość życia, które mogą pojawić się w przebiegu terapii CTH o charakterze paliatywnym rozwiązaniem może być zastosowanie CTH o niższym potencjale emetogennym. [2]

Tabela 4.
Zasady dotyczące postępowania ratunkowego po niepowodzeniu terapii profilaktycznej [2]

Potencjał emetogenny CTH	Zalecenia
Niski	Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT3
Średni	Aprepitant (jeżeli nie był stosowany wyjściowo), chloropernazyna, benzodiazepiny, metoklopramid
Wysoki	Brak określonego standardu postępowania, do rozważenia zastosowanie setronu o innych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetronu), dodanie leków uzupełniających lub wykorzystanie możliwości frakcjonowania CTH (głównie w przypadku cisplatyny)

1.3. Interwencja oceniana - palonosetron

Grupa farmakoterapeutyczna [20]

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (kod ATC: A 04 AA 05)

Mechanizm działania [2, 21]

Palonosetron jest wybiórczym antagonistą receptora 5-HT3, charakteryzującym się wysokim powinowactwem receptorowym. Ze względu na odmienną strukturę i właściwości fizykochemiczne w porównaniu z pozostałymi setronami został określony jako antagonist receptoru 5-HT3 II generacji. Szczegółową charakterystykę i porównanie właściwości leków z grupy 5-HT3 RA przedstawiono w analizie klinicznej [2013 [1].

Postać farmaceutyczna [21]

Roztwór do wstrzykiwań (0,25 mg/5 ml) oraz kapsułki miękkie (0,50 mg).

Wskazania do stosowania [21]

- Zapobieganie ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym u osób dorosłych (roztwór do wstrzykiwań).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym u osób dorosłych (roztwór do wstrzykiwań, kapsułki).

Dawkowanie w profilaktyce CINV [21]

- Roztwór do wstrzykiwań: 0,25 mg w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym (tzw. bolusie) na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.
- Kapsułki: 0,50 mg w pojedynczym podaniu doustnym na około godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii.

Działania niepożądane [21]

- Działaniami niepożądanymi obserwowanymi często, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu były: bóle głowy, zawroty głowy, biegunka oraz zaparcia.
- W badaniach, przeprowadzonych po wprowadzeniu do obrotu palonosetronu w postaci roztworu do iniekcji, opisywano bardzo rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości i odczynów w miejscu wstrzyknięcia (uczucie pieczenia, twardy naciek, dyskomfort oraz ból).

Status rejestracyjny [21–23]

Palonosetron (produkt leczniczy Aloxi®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. przez Komisję Europejską dnia 22 marca 2005 r. Pierwsze pozwolenie dotyczyło roztworu do wstrzykiwań. Następnie, 21 stycznia 2010 r. poszerzono pozwolenie o nową postać farmaceutyczną (kapsułki miękkie). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 23 marca 2010 r. Palonosetron wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

Status refundacyjny w Polsce [24]

Palonosetron nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych.

1.4. Komparatory

1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów [25]

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez palonosetron. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Zgodnie z zaleceniami zagranicznych wytycznych w profilaktyce **MEC** rekomendowane jest zastosowanie palonosetronu w terapii skojarzonej z deksametazonem. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii zalecają natomiast skojarzenie z deksametazonem dowolnego leku z grupy 5-HT3 RA. Spośród możliwych opcji terapeutycznych, poza palonosetronem, w zaleceniach wymieniane są ondansetron, granisetron, dolasetron i tropisetron, przy czym dwa ostatnie leki (dolasetron i tropisetron) nie są obecnie dopuszczone w Polsce do obrotu. Ondansetron i granisetron posiadają rejestrację w analizowanym wskazaniu, niemniej jednak tylko ondansetron znajduje się w wykazie leków refundowanych. Dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że jest on podstawowym lekiem stosowanym w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią i w większości przypadków podawany jest łącznie z deksametazonem.

W profilaktyce **HEC** wszystkie wytyczne (polskie i zagraniczne) rekomendują zastosowanie schematu trójlekowego obejmującego aprepitant, 5-HT3 RA i deksametazon. Wytyczne zagraniczne zamiast aprepitantu dopuszczają podanie jego proleku, tj. fosaprepitantu, niemniej jednak w Polsce, pomimo rejestracji, lek ten nie jest refundowany i nie jest dostępny na rynku. Aprepitant jest zarejestrowany na terytorium RP i znajduje się w wykazie leków refundowanych, a jego finansowanie obejmuje profilaktykę nudności i wymiotów związanych z podaniem cisplatyny w dawce $>70 \text{ mg/m}^2$ oraz CTH złożonej z doksorubicyny i cyklofosfamidu. Spośród setronów, w ramach schematu trójlekowego, z wcześniej wymienionych powodów (rejestracja i refundacja) podawany jest przede wszystkim ondansetron.

W związku z ograniczeniem refundacji aprepitantu do wybranych schematów CTH (cisplatyna $>70 \text{ mg/m}^2$ oraz doksorubicyna z cyklofosfamidem) należy się spodziewać, że jego dostępność jest ograniczona w przypadku pacjentów otrzymujących HEC innego typu niż wymieniona powyżej.

Dodatkowo analiza rzeczywistej praktyki klinicznej wskazuje, że znaczna część chorych (ok. 40%) stosujących wysokoemetogenną chemioterapię przeciwnowotworową nie ma zapewnionej profilaktyki przeciwwymiotnej rekomendowanej przez wytyczne i otrzymują oni wyłącznie ondansetron skojarzony z deksametazonem lub, rzadziej, ondansetron w monoterapii. W ramach korytkoterapii wytyczne PUO dopuszczają podanie metyloprednizolonu w skojarzeniu z 5-HT3 RA, niemniej jednak wydaje się, że ma on zdecydowanie mniejsze zastosowanie niż deksametazon.

W związku z powyższym należy uznać, że w warunkach polskich komparatorem dla palonosetronu w populacji **MEC** jest wyłącznie ondansetron: lek najczęściej stosowany, charakteryzujący się niewysokim kosztem terapii i rekomendowany przez wytyczne postępowania klinicznego. Należy zaznaczyć, że zarówno palonosetron, jak i ondansetron mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem.

W populacji **HEC** obecnie tylko część pacjentów otrzymuje rekomendowany przez wytyczne schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon. Należy się spodziewać, że palonosetron znajdzie zastosowanie u tych chorych otrzymujących **HEC**, którzy nie są aktualnie leczeni zgodnie z zaleceniami, lecz otrzymują ondansetron w monoterapii lub w skojarzeniu z

deksametazonem. W związku z tym należy uznać, że w warunkach polskich w populacji **HEC** podstawowym komparatorem dla palonosetronu jest ondansetron. Podobnie jak w przypadku MEC oba leki mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z deksametazonem. Ponadto w populacji **HEC** palonosetron porównano dodatkowo ze schematem trójlekowym obejmującym aprepitant, ondansetron i deksametazon, z uwagi na fakt, że jest to opcja terapeutyczna dostępna w Polsce, charakteryzująca się wysoką skutecznością i jest ona rekomendowana przez wytyczne postępowania klinicznego. Niemniej należy podkreślić, iż porównanie palonosetronu (w skojarzeniu z deksametazonem) ze schematem trójlekowym dyskryminuje ocenianą interwencję, gdyż dodatkowe podanie aprepitantu zwiększa skuteczność terapii, w związku z czym wnioskowanie o skuteczności terapii opartej na palonosetronie byłoby uprawnione jedynie w przypadku dodania aprepitantu w obu ramionach porównywanych schematów leczenia. Rezultaty wymienionego porównania przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.4 i 14.5).

1.4.2. Ondansetron

Grupa farmakoterapeutyczna [20]

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (A 04 AA 01)

Mechanizm działania [2, 26]

Ondansetron jest silnym, wybiórczymi antagonistą receptora 5-HT₃. Zaliczany jest do grupy antagonistów receptora 5-HT₃ I generacji. Szczegółową charakterystykę i porównanie właściwości leków z tej grupy przedstawiono w analizie klinicznej [1] 2013 [1]

Postać farmaceutyczna [26–32]

Roztwór do wstrzykiwań (4 mg/2 ml, 8 mg/4 ml), tabletki powlekane (4 mg, 8 mg), syrop (4 mg/5 ml), liofilizat doustny (4 mg, 8 mg), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (4 mg, 8 mg), czopki (16 mg).

Wskazania do stosowania [26–32]

- Zapobieganie i hamowanie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią lub radioterapią nowotworów (roztwór do wstrzykiwań, tabletki powlekane, syrop, liofilizat doustny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, czopki).
- Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów okresu pooperacyjnego (roztwór do wstrzykiwań, tabletki powlekane, syrop, liofilizat doustny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).

Dawkowanie w profilaktyce CINV [26–32]

- MEC:
 - 8 mg w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym bezpośrednio przed CTH, a następnie powtórzone doustnie po 12 godz.,
 - 8 mg doustnie podane 1 do 2 godz. przed CTH, następnie powtórzone po 12 godz.,
 - 16 mg doodbytniczo podane 1 do 2 godz. przed CTH.
- HEC:
 - 8 mg bezpośrednio przed CTH w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym,
 - 8 mg bezpośrednio przed CTH w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym, a następnie 2-krotnie powtórzone dożylnie lub domięśniowo w odstępach 2 do 4 godz. lub jako następujący po pierwszej dawce stały wlew dożylny z szybkością 1 mg/godz. przez 24 godz.
 - 16 mg bezpośrednio przed CTH we wlewie trwającym nie krócej niż 15 min.
 - 16 mg doodbytniczo podane 1 do 2 godz. przed CTH.

W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym zaleca się zastosowanie ondansetronu doustnie lub doodbytniczo po 24 godz. od rozpoczęcia CTH i kontynuowanie leczenia przez 5 dni.

W przeszłości dopuszczona do obrotu była także dożylna dawka ondansetronu 32 mg. W 2012 r. ze względów bezpieczeństwa (wydłużenie skorygowanego odstępu QT i związane z tym ryzyko częstoskurczu komorowego) wprowadzono ograniczenie dawkowania OND, wskazując na dawkę 16 mg, jako najwyższą dopuszczoną do stosowania dożylnego. [26, 33]

Działania niepożądane [26–32]

- Bardzo często obserwowano: bóle głowy
- Często występowały: uczucie gorąca lub zaczerwienienie, zaparcia, miejscowe uczucie pieczenia po podaniu czopka, odczyny miejscowe w miejscu wkłucia dożylnego.

Status rejestracyjny [23, 26]

Ondansetron został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Polski 7 czerwca 1991 r. Pierwsze pozwolenie zostało wydane przez URPL firmie GlaxoSmithKline Export Ltd i dotyczyło produktu leczniczego „Zofran roztwór do wstrzykiwań”. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 2 grudnia 2008 r. W późniejszym terminie zarejestrowano inne postaci farmaceutyczne ondansetronu, a także preparaty generyczne. Ondansetron wydawany jest z przepisu lekarza (Rp.).

Status refundacyjny w Polsce [24]

- Ondansetron w postaci doustnej (produkty lecznicze: Atossa, OndaLEK, Ondansetron Bluefish, Setronon, Zofran, Zofran Zydis) oraz doodbytniczej (produkt leczniczy Zofran) znajduje się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę i wydawany jest za odpłatnością ryczałtową w nowotworach złośliwych.

- Ondansetron w postaci doustnej (produkty lecznicze: Atossa, Setronon, Zofran, Zofran Zydis) oraz roztworu do wstrzykiwań (produkty lecznicze: Ondansetron Accord, Ondansetron Kabi, Zofran) znajduje się w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach chemioterapii i jest wydawany bezpłatnie.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza została poprzedzona przeglądem systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Wyniki przeglądu systematycznego [1] wskazują, iż palonosetron podawany dożylnie w monoterapii jest skuteczny w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o średnim potencjale emetogennym (MEC). W porównaniu z ondansetronem istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź na leczenie, całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, a także odsetek pacjentów wolnych od epizodów wymiotnych.

W przeprowadzonej analizie klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy palonosetronem stosowanym w formie dożylnej oraz doustnej (w tym w oparciu o wyniki badania Boccia 2013 [34]). Wobec powyższego założono, że wyniki badań można ekstrapolować również na populację osób otrzymujących palonosetron doustnie.

Ze względu na fakt, że nie dysponowano badaniami pozwalającymi porównać palonosetron z ondansetronem w terapii skojarzonej w MEC przyjęto identyczną efektywność jak dla monoterapii. Dodatkowo uwzględniono (w wariancie analizy wrażliwości) wyniki badań obserwacyjnych obejmujących populację mieszaną (leczoną częściowo monoterapią oraz terapią skojarzoną).

Wykazano, że palonosetron podawany dożylnie (w terapii skojarzonej) jest skuteczny w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym (HEC). W odniesieniu do nudności i wymiotów w fazie ostrej (0–24 godz. po CTH) jego skuteczność jest porównywalna z ondansetronem. Natomiast w fazie późnej (24–120 godz. po CTH) oraz w obu fazach analizowanych łącznie (0–120 godz. po CTH) obserwowano istotną statystycznie przewagę palonosetronu nad ondansetronem w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia epizodów wymiotnych.

W przypadku monoterapii w HEC założono identyczną efektywność palonosetronu w porównaniu do ondansetronu, jak dla terapii skojarzonej. Założenie to spowodowane było brakiem badań porównujących skuteczność obu interwencji stosowanych w monoterapii.

Żadne z badań zidentyfikowanych na potrzeby wstępnej analizy klinicznej nie dotyczyło porównania palonosetronu podawanego w formie doustnej z potencjalnymi komparatorami. W związku z tym w ramach analizy klinicznej przeprowadzono dodatkowe przeszukanie, którego celem była identyfikacja badań ukierunkowanych na ocenę różnych form farmaceutycznych palonosetronu pomiędzy sobą. Odnaleziono badanie Boccia 2013 [34], którego celem była ocena skuteczności

3 różnych doustnych dawek palonosetronu (0,25 mg, 0,50 mg i 0,75 mg) względem dożyłnej dawki 0,25 mg u chorych otrzymującym CTH o średnim potencjale emetogennym.

W pracy Boccia 2013 wykazano, że doustne podanie palonosetronu w dawce 0,50 mg jest nie mniej skuteczne niż podanie dożyłnej dawki 0,25 mg i wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W oparciu o wyniki tego badania w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przyjęto taką samą skuteczność dla formy doustnej i dożyłnej palonosetronu w oparciu o wyniki RCT dotyczących formy dożyłnej.

Ze względu na wyniki przeglądu systematycznego [1] oraz znaczący wpływ działań niepożądanych związanych z chemioterapią jakimi są nudności i wymioty na jakość życia przeprowadzono analizę kosztów użyteczności.

Dla każdego z porównań wyznaczono inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności.

W przypadku porównania palonosetronu z ondansetronem w HEC (w monoterapii lub skojarzeniu z kortykosteroidem) opartym na badaniu H2H oraz dodatkowym komparatorem – schematem trójlekowym (ondansetron, aprepitant, deksametazon) opartym o wyniki metaanalizy metodą MTC, przedstawiono dodatkowo współczynniki kosztów użyteczności w celu spełnienia rozporządzenia dotyczącego minimalnych wymagań [35].

2. METODYKA

2.1. Scenariusze

W ramach analizy rozpatrzono scenariusze dla populacji MEC:

- o palonosetron p.o. w monoterapii vs. ondansetron i.v. lub p.o (populacja mieszana) w monoterapii przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego,
- o palonosetron p.o. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v lub p.o. (populacja mieszana) w terapii skojarzonej z deksametazonem przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego.

- o palonosetron i.v. w monoterapii vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana) w monoterapii przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego,
- o palonosetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana) w terapii skojarzonej z deksametazonem przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego.

W ramach przeglądu systematycznego [1] nie odnaleziono badania RCT porównującego palonosetron w terapii skojarzonej z ondansetronem stosowanym w terapii skojarzonej. Z tego powodu dla porównywanych interwencji przyjęto taką samą efektywność jak w monoterapii. W ramach analizy wrażliwości testowano dane dotyczące skuteczności z badań obserwacyjnych, w których uwzględniono mieszaną pod względem otrzymywania deksametazonu populację pacjentów stosujących profilaktykę 5-HT3 RA. Deksametazon, zarówno w skojarzeniu z palonosetronem, jak i ondansetronem podawany jest we wstrzyknięciu dożylnym w dniu podania chemioterapii. Forma dożylna deksametazonu nie znajduje się w wykazie leków refundowanych, lecz jest stosowana w ramach leczenia szpitalnego. Koszt deksametazonu jest wliczony w koszt hospitalizacji związanej podaniem chemioterapii.

W ramach analizy rozpatrzono scenariusze dla populacji HEC

- o palonosetron i.v. w monoterapii vs. ondansetron i.v. w monoterapii przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego,
- o palonosetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego.

Ponadto w aneksie niniejszej analizy (rozd. 14.4 i 14.5) zamieszczono wyniki scenariuszy dla populacji HEC

- o palonosetron i.v. w monoterapii vs. ondansetron i.v. w monoterapii przy wykorzystaniu danych z porównania metodą MTC,
- o palonosetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem przy wykorzystaniu danych z porównania metodą MTC,
- o palonosetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. schemat trójlekowy: ondansetron i.v., deksametazon, aprepitant przy wykorzystaniu danych z porównania metodą MTC,
- o dodatkowo przedstawiono scenariusz zakładający finansowanie aprepitantu w ramach listy leków stosowanych w chemioterapii.

W ramach przeglądu systematycznego [1] nie odnaleziono badania RCT porównującego palonosetron w monoterapii z ondansetronem w monoterapii. Z tego powodu dla porównywanych interwencji przyjęto taką samą efektywność jak w terapii skojarzonej. W ramach analizy wrażliwości testowano dane dotyczące skuteczności z badania RCT oraz badań obserwacyjnych, w których uwzględniono mieszaną pod względem otrzymywania deksametazonu populację pacjentów stosujących profilaktykę 5-HT3 RA.

2.2. Technika analityczna

Ze względu na specyfikę analizowanego wskazania związanego ze znacznym pogorszeniem jakości życia pacjentów w wyniku uciążliwych nudności i wymiotów, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych technologii medycznych zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą użyteczność przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia przyjmuje wartości między 0 i 1, gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza zgon. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany zdrowia gorsze niż zgon.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji, dany poniższą formułą:

$$ICUR = \frac{Koszt_I - Koszt_K}{QALY_I - QALY_K},$$

gdzie:

- I – oceniana interwencja,

- K – komparator,
- $QALY_A$ – liczba QALY uzyskana w przypadku zastosowania technologii A ,
- $ICUR$ – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Wartość współczynnika ICUR określa koszt uzyskania dodatkowej jednostki QALY w przypadku zastosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora. Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od przyjętego progu opłacalności. Interwencja oceniana będzie dominować nad komparatorem (zdominowana przez komparator), jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

2.3. Struktura modelu

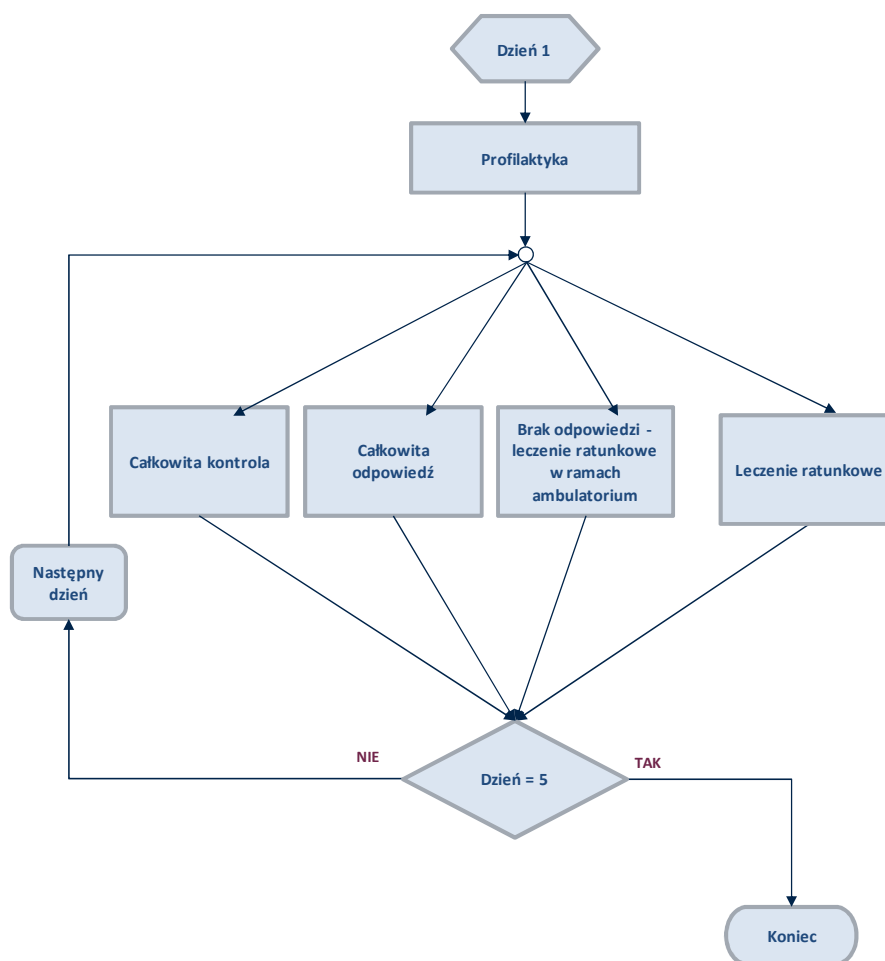
Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o matematyczny model kohortowy, który schematem swego działania zbliżony jest do drzewa decyzyjnego. Do modelu zostaje wprowadzona wybrana liczba pacjentów, którym przypisuje się koszty profilaktyki przeciwwymiotnej. Następnie w kolejnych cyklach, w okresie od 1 do 5 doby, pacjenci zostają podzieleni na cztery grupy odpowiadające stanom:

- całkowita kontrola (CK),
- całkowita odpowiedź na leczenie (CO),
- brak odpowiedzi – leczenie w ramach ambulatorium (BO),
- leczenie ratunkowe (LR).

Podział kohorty jest dokonywany niezależnie dla każdego kolejnego cyklu – pacjent w kolejnym cyklu może znaleźć się w jednym z 4 stanów bez względu na to w jakim stanie znajdował się w cyklu bieżącym.

Każdemu ze stanów przypisano odpowiednią użyteczność oraz koszty. Schemat modelu zamieszczono poniżej, natomiast szczegółowa charakterystyka znajduje się w rozdziale 4.

Rysunek 1.
Schemat modelu



2.4. Forma analizy

Analiza ekonomiczna składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich przeprowadzonych obliczeń, w zależności od danych wejściowych i przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny pozwala również na przeprowadzenie jedno- i wielokierunkowej analizy wrażliwości. Model został wykonany w programie MS Excel 2007. Wszystkie obliczenia zostały zaimplementowane jako aplikacja języka Visual Basic for Applications (VBA). Liczby pseudolosowe konieczne do przeprowadzenia analizy probabilistycznej wygenerowano w oparciu o algorytm Mersenne Twister.

2.5. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o średnim lub wysokim potencjale emetogennym.

2.6. Porównywane interwencje

Opłacalność palonosetronu (w monoterapii lub w terapii skojarzonej) stosowanym w podaniu dożylnym ([REDACTED]) lub doustnym ([REDACTED]) w populacji MEC oraz dożylnym w populacji HEC oceniono w porównaniu z:

- w populacji MEC: ondansetronem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami,
- w populacji HEC: ondansetronem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu kortykosteroidami oraz dodatkowo schematem trójlekowym: aprepitant, ondansetron i deksametazon podawanym zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (wyniki zamieszczono w aneksie – rozdz. 14.4 i 14.5).

Szczegółowe warianty poszczególnych porównań szerzej przedstawiono w rozdz. 2.1, natomiast schematy dawkowania opisano szczegółowo w rozdziale 3.4.

2.7. Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent, co ma znaczenie w przypadku istotnego współpłacenia).

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty ponoszone przez pacjentów dotyczą jedynie współpłacenia za leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Ze względu na nieznaczny udział pacjentów we współpłaceniu wybór perspektywy nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy. Ze względu na obowiązek wynikający z rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań [35], jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych wyniki oszacowań przedstawiono zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

2.8. Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w pięciodniowym horyzoncie czasowym, licząc od dnia podania dawki profilaktycznej przed rozpoczęciem chemioterapii. Horyzont czasowy został określony na podstawie okresu obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej. Założony horyzont czasowy pozwala na ocenę wyników dotyczących zarówno fazy ostrej (pierwsza doba po podaniu leku), jak i późnej (2-5 doby).

2.9. Efekty zdrowotne

Efektywność

Efektywność analizowanych interwencji oszacowano w oparciu o wyniki analizy klinicznej [redacted] 2013 [1] oraz [redacted] z badań klinicznych opisanych w publikacjach Gralla 2003 [36] oraz Aapro 2006 [37] włączonych do przeglądu systematycznego [redacted] 2013 [1].

Uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencją:

- całkowita odpowiedź,
- całkowita kontrola,
- brak wymiotów,
- brak konieczności leczenia ratunkowego.

[redacted] do analizy klinicznej [redacted] 2013 publikacji Gralla 2003 [36] oraz Aapro 2006 [37], na których oparto wartości parametrów skonstruowanego modelu, dotyczyły profilaktyki palonosetronem w formie dożylniej (w dawce 0,25 mg) oraz ondansetronem w formie dożylniej (w dawce 32 mg). Efektywność profilaktyki ondansetronem w formie doustnej przyjęto na poziomie oszacowanych wielkości dla ondansetronu dożylnego ze względu na brak danych dla formy doustnej. W przypadku palonosetronu przyjęto jednakowe efekty zdrowotne dla dożylniej jak i doustnej formy podania leku zgodnie z wnioskami analizy klinicznej [redacted] 2013 [1] (w szczególności z badania Boccia 2013 [34]). W populacji pacjentów otrzymujących MEC przyjęto identyczną efektywność w terapii skojarzonej (PAL/OND + DEX) jak w przypadku monoterapii. W populacji pacjentów leczonych HEC, dla terapii skojarzonej efektywność wyznaczono w oparciu o wyniki analizy klinicznej [redacted] 2013 [1], natomiast efektywność w przypadku monoterapii przyjęto na identycznym poziomie jak dla terapii skojarzonej

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono dane dotyczące efektywności praktycznej z przedstawionych w ramach analizy klinicznej [redacted] 2013 badań Lin 2012 [38] oraz Hatoum 2012 [39].

Szczegółowy opis danych źródłowych oraz sposobu kalkulacji efektów zdrowotnych dla każdej technologii zamieszczono w rozdz. 3.2.

Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oszacowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania wraz z opisem analizowanych badań przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.3.1). W obliczeniach analizy skorzystano z wyników dwóch badań - Sun 2005 [40] (w ramach analizy podstawowej) oraz Grunberg 1996 [41] (w ramach analizy

wrażliwości). Szczegółowy opis źródeł danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 3.3.

Podsumowanie

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie źródeł danych dotyczących efektów zdrowotnych zastosowanych w analizie.

Tabela 5.
Źródła danych dotyczących efektów zdrowotnych u pacjentów otrzymujących MEC lub HEC zastosowanych w analizie

Parametr	Źródło danych	Ref
Całkowita odpowiedź	Raporty szczegółowe [niepublikowane] z badań Gralla 2003 oraz Aapro 2006 Metaanaliza MTC w ramach przeglądu ██████████ 2013	[1, 36, 37]
Całkowita kontrola	Raporty szczegółowe [niepublikowane] z badań Gralla 2003 oraz Aapro 2006 Metaanaliza MTC w ramach przeglądu ██████████ 2013	[1, 36, 37]
Brak wymiotów	Raporty szczegółowe [niepublikowane] z badań Gralla 2003 oraz Aapro 2006 Metaanaliza MTC w ramach przeglądu ██████████ 2013	[1, 36, 37]
Brak konieczności leczenia ratunkowego	Raporty szczegółowe [niepublikowane] z badań Gralla 2003 oraz Aapro 2006 Badania obserwacyjne Lin 2012, Hatoum 2012 Metaanaliza MTC w ramach przeglądu ██████████ 2013	[1, 36–39]
Użyteczności	Sun 2005, Grunberg 1996	[40, 41]

2.10. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów związane z zastosowaniem analizowanych preparatów u dorosłych pacjentów przyjmujących chemioterapię przeciwnowotworową o silnym lub umiarkowanym działaniu wymiotnym oraz koszt leczenia ratunkowego (w przypadku niepowodzenia terapii). W analizie nie uwzględniono kosztu podania leków przeciwwymiotnych w profilaktyce, ponieważ koszty te związane są z podaniem chemioterapii (hospitalizacja na oddziale onkologicznym związana z podaniem chemioterapii). Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i kosztów pośrednich z perspektywy społecznej. Te kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie wpływa na rezultaty analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wyszczególniono następujące kategorie kosztowe:

- profilaktyka przeciwwymiotna,
- leczenie ratunkowe:

- o w ramach ambulatorium – dotyczy pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie, którzy leczeni są w trybie ambulatoryjnym,
- o w ramach hospitalizacji – dotyczy pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie, którzy wymagają hospitalizacji z powodu wystąpienia silnych wymiotów.

Schematy postępowania dotyczące zarówno profilaktyki fazy późnej, jak i postępowania w przypadku konieczności leczenia ratunkowego oparto na podstawie przeprowadzonych konsultacji ze specjalistą w dziedzinie radioterapii, [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]

Cenę zbytu netto opakowania palonosetronu uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Ceny pozostałych leków wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. [42] (aktualne na dzień złożenia wniosku) oraz na podstawie informacji zamieszczonych w portalu Medycyna Praktyczna – w przypadku preparatów niefinansowanych ze środków publicznych. W obliczeniach dotyczących dodatkowego komparatora (schemat trójlekowy), zaprezentowanych w aneksie (rozdz. 14.4 i 14.5), uwzględniono wariant, w którym przyjęto koszt aprepitantu stosowanego w ramach chemioterapii zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 maja 2013 r. [43] (ceny pozostałych preparatów uwzględnionych w analizie nie różnią się między wzmiankowanymi obwieszczeniami).

Koszt interwencji i komparatorów uwzględniony w analizie przyjęto na poziomie aktualnych cen leków uwzględniających obowiązującą w 2013 roku urzędową marżę hurtową w wysokości 6% (zgodnie z art. 75 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [44]). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym marżę hurtową ustalono na poziomie 5%, obowiązującym od 2014 roku (zgodnie z art. 7 ust.1 ustawy refundacyjnej [44]). Koszty pozostałych substancji czynnych stosowanych dodatkowo w leczeniu ustalono na podstawie aktualnych cen leków stanowiących podstawy limitu w odpowiednich grupach limitowych. Taki sposób kalkulacji kosztów stanowi podejście konserwatywne, gdyż ceny leków dla preparatów innych niż palonosetron ustalono na najniższym możliwym poziomie.

Koszt jednego punktu rozliczeniowego NFZ przyjęto na poziomie 52,00 zł (założenie przyjęte w oparciu o dane z Informatora o umowach NFZ [45]) dla świadczeń określonych w zarządzeniu 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 (z późn. zm.) [46, 47].

Tabela 6.
Źródła danych dotyczących poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie

Parametr	Interwencja	Źródło danych	Ref
Koszt leków	Ondansetron p.o.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 marca 2013 r.	[42]
	Ondansetron i.v.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 marca 2013 r.	[42]
	Aprepitant p.o.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 marca 2013 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 maja 2013 r. (lista leków stosowanych w ramach chemioterapii)	[42, 43]
	Dexamethasone p.o.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 marca 2013 r.	[42]
	Palonosetron p.o.	Podmiot odpowiedzialny	-
	Palonosetron i.v.	Podmiot odpowiedzialny	-
	Metoclopramide p.o.	Medycyna Praktyczna	[48]
	Kalii chloridum	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 marca 2013 r.	[42]
Leczenie ratunkowe	Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	[46]	

[REDAKTED]

[REDAKTED]

2.12. Dyskontowanie

W modelu nie dyskontowano kosztów ani wyników zdrowotnych (QALY) ze względu na krótki horyzont czasowy (5 dni). Zgodnie z rozporządzeniem 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 [35], dyskontowanie powinno być uwzględnione w przypadku analiz ekonomicznych o horyzoncie czasowym dłuższym niż rok.

2.13. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki użyteczności zdrowotnej. Zależy od skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Należy zauważyć, że najnowsze dostępne dane o PKB per capita – za rok 2011 – wskazują, iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 119 751 zł (PKB per capita wyniosło 39 917 zł). Aktualna wartość progu opłacalności szacowana jest przy uwzględnieniu danych za lata 2008-2010, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej. [44, 49]

2.14. Analiza wrażliwości

W celu weryfikacji wpływu zmienności poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono analizę wrażliwości. Dokonano przy tym podziału na jednokierunkową analizę wrażliwości, w przypadku gdy zmienność jest skutkiem niepewności związanej ze sposobem oszacowania parametrów analizy lub źródeł danych, oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, *Probabilistic Sensitivity Analysis*), gdy niepewność oszacowania jest skutkiem niemożliwych do wyeliminowania ograniczeń wpływających na rozrzut parametru (związanych m.in. ze skończoną liczebnością próby w badaniach klinicznych, kosztowych itp. lub brakiem wystarczających dowodów na wiarygodne określenie dokładnej wartości parametru). Probabilistyczna analiza wrażliwości polega na przypisaniu zmiennym rozkładów o odpowiednich parametrach. Wartość średnią przyjmowano na poziomie wyjściowego oszacowania wartości parametru.

2.14.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ na końcowe rezultaty parametrów dotyczących następujących elementów modelu:

- dawkowania i kosztów leków,
- efektywności analizowanych terapii,
- postępowaniu w profilaktyce fazy późnej,
- postępowaniu w przypadku niepowodzenia leczenia.

Tabela 7.
Scenariusze testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

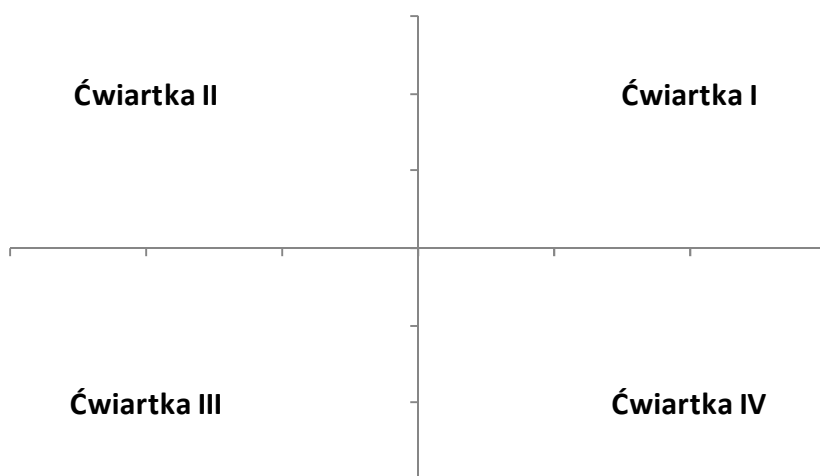
Scenariusz	Opis	Uzasadnienie wariantu	MEC	HEC (bezpośrednie)	HEC (pośrednie)
Dawkowanie i koszty leków					
Wariant K1	Nieuwzględnienie podawania deksametazonu (p.o.) w dniach 2-4 po podaniu chemioterapii	Testowanie wartości skrajnych	x	x	x
Wariant K2	Pominięcie podawania ondansetronu (p.o.) do 5 doby po podaniu chemioterapii	Testowanie wartości skrajnych	x	x	x
Wariant K3	Nieuwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	Testowanie wartości skrajnych	x	x	x
Wariant K4	Nieuwzględnienie kosztów dodatkowych leków	Testowanie wartości skrajnych	x	x	x
Wariant K5	Uwzględnienie kosztu dodatkowej dawki ondansetronu w formie dożylniej	Testowanie wartości skrajnych	x	x	x
Wariant K6	Marża hurtowa 5%	Marża obowiązująca od 2014 roku	x	x	x
Wariant K7	Dawkowanie OND p.o. 16 mg; OND i.v. 8 mg, bez kontynuacji w kolejnych dniach (zarówno dla MEC, jak i HEC)	Zgodnie z wytycznymi klinicznymi	x	x	x
Wariant K8	Uwzględnienie podawania ondansetronu (p.o.) do 5 doby po podaniu chemioterapii u 100% pacjentów przyjmujących ondansetron w dniu podania chemioterapii	Testowanie wartości skrajnych	x	x	x
Wariant K9	Uwzględnienie kosztu dodatkowej dawki ondansetronu w formie dożylniej u 100% pacjentów przyjmujących ondansetron w dniu podania chemioterapii	Testowanie wartości skrajnych	x	x	x
Wariant K10	Uwzględnienie podania ondansetronu i.v. w dniu podania chemioterapii u 100% pacjentów	Testowanie wartości skrajnych	x		
Wariant K11	Uwzględnienie podania ondansetronu p.o. w dniu podania chemioterapii u 100% pacjentów	Testowanie wartości skrajnych	x		
Efektywność terapii					
Wariant P1	Ilorazy szans (na podstawie MTC) - podgrupa otrzymująca DEX ty ko w 1. dniu	Testowanie efektywności dla różnych populacji			x

Scenariusz	Opis	Uzasadnienie wariantu	MEC	HEC (bezpośrednie)	HEC (pośrednie)
Wariant P2	Bazowe prawdopodobieństwo na podstawie badania H2H (niezależnie od stosowania DEX) i OR niezależnie od stosowania DEX (na podstawie MTC)	Testowanie efektywności dla różnych populacji			x
Wariant P3	Ilorazy szans (na podstawie MTC) - bez podziału na fazy (podgrupa jak w scen. głównym: DEX przynajmniej w 1 dniu)	Testowanie efektywności dla różnych populacji			x
Wariant B1	Bazowe prawdopodobieństwo i OR na podstawie badania H2H niezależnie od stosowania DEX	Testowanie efektywności dla różnych populacji	x	x	
Wariant MEC1	OR dla leczenia ratunkowego na podstawie Hatoum 2012 - populacja BC-CCLP	Wykorzystanie efektywności praktycznej	x		
Wariant MEC2	OR dla leczenia ratunkowego na podstawie Hatoum 2012 - populacja LC-CRB	Wykorzystanie efektywności praktycznej	x		
Wariant MEC3	OR dla leczenia ratunkowego na podstawie Lin 2012 - populacja BC-CCLP	Wykorzystanie efektywności praktycznej	x		
Wariant MEC4	OR dla leczenia ratunkowego na podstawie Lin 2012 - populacja LC-CRB	Wykorzystanie efektywności praktycznej	x		
Wariant HEC1	OR dla leczenia ratunkowego na podstawie Hatoum 2012 - populacja LC-CIS	Wykorzystanie efektywności praktycznej		x	x
Wariant HEC2	OR dla leczenia ratunkowego na podstawie Lin 2012 - populacja LC-CIS	Wykorzystanie efektywności praktycznej		x	x
Wariant C1	Bazowe prawdopodobieństwo dla podgrupy pacjentów otrzymujących dodatkowo kortykosteroidy z uwzględnieniem danych dla CK i LR w pierwszej dobie po podaniu CTH	Testowanie efektywności dla różnych populacji		x	x
Użyteczności					
Wariant U1	Na podstawie badania Grunberg 1996	Testowanie wartości użyteczności z alternatywnego źródła	x	x	x

2.14.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono średnie koszty oraz średnią liczbę lat życia skorygowanych jakością (QALY). Po przeprowadzeniu symulacji uzyskano 1000 różnych wyników dla QALY, które umieszczono na płaszczyznach opłacalności. Na wykresach każdy punkt odpowiada jednej symulacji. Na osi X zaznaczono różnicę w efektywności mierzonej wartością QALY, a na osi Y różnicę w kosztach pomiędzy terapiami. Na rysunku poniżej przedstawiono przyjętą w niniejszym dokumencie numerację ćwiartek płaszczyzny opłacalności (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Numeracja ćwiartek układu współrzędnych



Uzyskanie wyniku z pierwszej ćwiartki oznacza, iż zarówno koszt, jak i uzyskana wartość QALY dla terapii badanej są wyższe niż dla terapii opcjonalnej, w konsekwencji wyznaczyć można koszt inkrementalny uzyskania dodatkowej jednostki QALY w przypadku zmiany terapii opcjonalnej na badaną. Uzyskanie wyniku z trzeciej ćwiartki oznacza, iż zarówno koszt, jak i uzyskana wartość QALY dla terapii badanej są niższe niż dla terapii opcjonalnej, w konsekwencji wyznaczyć można koszt inkrementalny uzyskania dodatkowej jednostki QALY w przypadku zmiany terapii badanej na opcjonalną. Uzyskanie wyniku z czwartej ćwiartki oznacza, iż koszt leczenia interwencją badaną jest niższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym uzyskaniu dodatkowych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią dominującą. Uzyskanie wyniku z drugiej ćwiartki oznacza, iż koszt terapii badanej jest wyższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym zmniejszeniu się ilości uzyskanych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią zdominowaną.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności danej technologii od różnych progów opłacalności (tzw. wykres krzywej opłacalności – CEAC, *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) mieszczących się w zakresie od 0 złotych do 500 000 złotych.

Dla parametrów określających użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oraz odsetka pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym przyjęto rozkład beta. Rozkład ten wykorzystuje się w przypadku modelowania proporcji, która może przyjmować wartość między 0 a 1.

W przypadku ilorazów szans służących do wyznaczenia efektywności poszczególnych terapii przyjęto rozkład logarymiczno-normalny. Rozkład ten przypisuje się ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz szans zdefiniowany jako iloraz szansy zajścia zdarzenia w grupie badanej do szansy zajścia tego zdarzenia w grupie kontrolnej.

Dla parametrów określających prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia u pacjentów przyjęto rozkład Dirichleta, który wykorzystuje się w przypadku, gdy należy wygenerować skończenie wymiarowy wektor dodatnich liczb sumujących się do 1. Rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta. Za jego pomocą można modelować rozkład prawdopodobieństwa wystąpienia w ustalonym momencie rozłącznych zdarzeń, jak ma to miejsce w modelu skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy.

Uzasadnienie doboru rozkładu dla poszczególnych parametrów modelu zestawiono w rozdz. 14.1.

W ramach PSA przeprowadzono 1000 symulacji, których rezultaty dla każdego porównania zaprezentowano w postaci krzywych opłacalności oraz wykresów rozrzutu (płaszczyzn opłacalności).

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Zgodnie z definicją problemu zdrowotnego populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o średnim potencjale emetogennym (w przypadku palonosetronu w formie doustnej) albo średnim lub wysokim potencjale emetogennym – w przypadku palonosetronu w formie dożyłnej.

W związku z powyższym wyniki zaprezentowano dla:

1. populacji pacjentów otrzymujących MEC w następujących porównaniach:

- PAL p.o. vs OND i.v. lub p.o.
- PAL i.v. vs OND i.v. lub p.o.
- PAL i.v. + DEX vs OND i.v. lub p.o. + DEX
- PAL p.o. + DEX vs OND i.v. lub p.o. + DEX

2. populacji pacjentów otrzymujących HEC w następujących porównaniach:

- PAL i.v. vs OND i.v.
- PAL i.v.+ DEX vs OND i.v. + DEX
- PAL i.v. + DEX vs OND i.v. + APR +DEX (dodatkowy komparator – wyniki w aneksie: rozdz. 14.4 i 14.5)

3.2. Efektywność interwencji i komparatorów

Na rzecz oceny efektywności poszczególnych terapii oszacowano prawdopodobieństwa bazowe wystąpienia stanów uwzględnionych w modelu (z podziałem na kolejne doby od podania chemioterapii) oraz skorzystano z ilorazów szans stanowiących rezultat przeprowadzonej analizy klinicznej [1].

W badaniach raportowano dane dotyczące liczby pacjentów otrzymujących palonosetron lub ondansetron, u których zaobserwowano każde z następujących zdarzeń:

- całkowita odpowiedź (zdefiniowana jako brak wymiotów i brak leczenia ratunkowego),

- całkowita kontrola (zdefiniowana jako wystąpienie całkowitej odpowiedzi oraz nie większe niż łagodne nudności),
- leczenie ratunkowe.

Zdarzenia w badaniach źródłowych zdefiniowano w taki sposób, że zdarzenie całkowita kontrola zawiera się w zdarzeniu całkowita odpowiedź. Prawdopodobieństwa rozłącznych zdarzeń odpowiadających stanom opisanym w rozdz. 4.2.2 obliczono na podstawie powyższych danych przyjmując zależności zestawione w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Sposób kalkulacji wystąpienia poszczególnych zdarzeń uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	Liczba wystąpień (liczba pacjentów = n)
Badania źródłowe	
Całkowita kontrola	x
Całkowita odpowiedź	y
Leczenie ratunkowe	z
Model	
Całkowita kontrola (CK)	x
Całkowita odpowiedź (CO)	y-x
Brak odpowiedzi – leczenie w ramach ambulatorium (BO)	n-(y+z)
Leczenie ratunkowe (LR)	z

Dane źródłowe oraz rezultaty powyższych oszacowań zestawiono w rozdz. 3.2.1.1 oraz 3.2.2.1.

Rozkłady prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów w kolejnych dniach dla analizowanych interwencji obliczono korygując bazowy rozkład prawdopodobieństwa o odpowiedni OR (patrz rozdz. 3.2.1.2 oraz 3.2.2.2). W wyniku skorygowania każdego ze stanów przez odpowiadający iloraz szans suma prawdopodobieństw wszystkich stanów mogła być różna od 1. Błąd ten jest konsekwencją struktury modelu, w którym każdemu z rozważanych stanów przypisane zostały niezerowe koszty oraz niezerowe wartości użyteczności. Wybranie w sposób arbitralny jednego stanu zdrowia i uzależnienie prawdopodobieństwa jego wystąpienia od prawdopodobieństw pozostałych stanów pociąga za sobą obciążenie błędem estymacji tylko tego jednego stanu. W związku z powyższym, aby zniwelować błąd powstały przez przekształcenie prawdopodobieństw przez ilorazy szans, zdecydowano się na normalizację otrzymanych prawdopodobieństw zgodnie z poniższym wzorem:

$$\hat{p}_i = \frac{p_i}{\sum p_k}$$

gdzie:

- \hat{p}_i - prawdopodobieństwo wystąpienia i -tego stanu po normalizacji,

- p_i - prawdopodobieństwo wystąpienia i -tego stanu po przekształceniu przez OR.

W ten sposób różnica między sumą prawdopodobieństw wszystkich stanów a wartością 1 jest rozłożona równomiernie na wszystkie wartości prawdopodobieństw, zatem żaden ze stanów nie zostaje wyróżniony.

3.2.1. Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym

3.2.1.1. Prawdopodobieństwa bazowe

W tabeli poniżej zestawiono dane źródłowe z badania H2H dla MEC włączonego do analizy klinicznej [1].

Tabela 9.
Dane dotyczące efektywności leków dla MEC – dane szczegółowe [niepublikowane] z badania Gralla 2003 [36]

Doba	Palonosetron i.v.(liczba pacjentów = 189)*			Ondansetron i.v. (liczba pacjentów = 185)		
	Całkowita odpowiedź	Całkowita kontrola	Leczenie ratunkowe	Całkowita odpowiedź	Całkowita kontrola	Leczenie ratunkowe
1 – 5	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■

*Skuteczność PAL p.o. przybliżono skutecznością PAL i.v. gdyż nie wykazano różnic w skuteczności obu opcji.

Bazowe prawdopodobieństwo (stanowiące wartości referencyjne, na podstawie których wyznaczane są odpowiednie prawdopodobieństwa dla analizowanych interwencji) wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia oparto na danych dla ondansetronu. Szczegółowe wartości wyznaczone na podstawie danych z Tabela 8 oraz Tabela 9 zestawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Bazowe prawdopodobieństwo na podstawie danych dla OND – MEC – dane szczegółowe [niepublikowane] z badania Gralla 2003 [36]

Doba	Stan			
	CK	CO	LR	BO
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■

3.2.1.2. Ilorazy szans

Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND oszacowano w oparciu o dane z badania H2H [36]. Ocenę jakości badania przedstawiono w analizie klinicznej ██████████ 2013 [1]. Rezultaty zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Ilorazy szans dla porównania PAL i.v.* vs OND i.v. – MEC – dane szczegółowe z badania Gralla 2003 [36]

Doba	Stan			
	CK	CO	LR	BO
1	████	████	████	████
2	████	████	████	████
3	████	████	████	████
4	████	████	████	████
5	████	████	████	████

*Skuteczność PAL p.o. przybliżono skutecznością PAL i.v. gdyż nie wykazano różnic w skuteczności obu opcji.

3.2.1.3. Efektywność praktyczna

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dotyczące efektywności praktycznej z badań obserwacyjnych Lin 2012 [38] i Hatoum 2012 [39] – OR dotyczące CINV wiążącego się z koniecznością leczenia ratunkowego.

Publikacje Hatoum 2012 i Lin 2012 dotyczyły tej samej próby pacjentów. Ich celem było określenie prawdopodobieństwa wystąpienia CINV u chorych otrzymujących cyklofosamid w ramach terapii adjuwantowej z powodu raka piersi (BC CCLP) oraz leczonych karboplatyną (LC CRB) lub cisplatyną z powodu raka płuc (LC CIS). Ocenę przeprowadzono w oparciu o liczbę hospitalizacji lub wizyt w oddziałach ratunkowych zidentyfikowanych w drodze analizy bazy danych PharMetrics' (IMS LifeLink) dla okresu od 1 stycznia 2005 r. do 30 czerwca 2008 r. Prace Hatoum 2012 i Lin 2012 opierały się na danych z tego samego źródła i dotyczyły tego samego okresu obserwacji. Uwzględniono w nich taką samą liczbę chorych otrzymujących PAL, niemniej jednak różniły się wielkością populacji w grupie kontrolnej, tj. otrzymującej 5 HT3 RA I generacji. W związku z tym, w poniższej analizie wyniki obu prac zaprezentowano oddzielnie.

Do badania Hatoum 2012 włączono 4868 przypadków BC CCLP, 5414 przypadków LC CRB oraz 1692 przypadki LC CIS, spośród których odpowiednio 1864 (38,5%), 1806 (33,4%) i 390 (23,0%) pacjentów w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej otrzymało PAL, a pozostali terapię opartą na podaniu jednego z 5 HT3 RA I generacji. W badaniu Lin 2012 uwzględniono natomiast 3606 chorych z BC CCLP, 4497 przypadków LC CRB oraz 1154 przypadki LC CIS, a odsetek stosujących PAL wyniósł odpowiednio 51,7%, 40,2% i 33,8%. W obu pracach, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, możliwe było stosowanie monoterapii lub terapii skojarzonej z innym preparatem przeciwwymiotnym (DEX, APR lub DEX i APR). Okres obserwacji obejmował 6 miesięcy od podania

CTH. Analizę wyników przeprowadzono metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej, z dostosowaniem wyników do wieku, płci, współwystępujących schorzeń oraz całkowitej dawki chemioterapeutyku lub liczby dni CTH. Stosowanie PAL wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia CINV powiązanych z koniecznością hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym w każdej z analizowanych kohort.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że komparatorem dla palonosetronu w wymienionych badaniach był jeden z 5 HT3 RA I generacji (poza OND również dolasetron i granisetron). W badaniu możliwe było również stosowanie dodatkowo APR lub/i DEX oraz zmiana preparatu na inny 5 HT3 RA (w tym palonosetron), co stanowi ograniczenie analizy. Ze względu na różnice w liczebności populacji włączonej do analizy w grupie kontrolnej, rezultaty obu badań nie są tożsame. Z tego powodu w analizie uwzględniono wartości zarówno z badania Hatoum 2012, jak i Lin 2012.

Tabela 12.
Ilorazy szans dotyczące efektywności praktycznej MEC - PAL vs. 5-HT3 RA

Źródło	BC - CCLP	LC-CRB
Hatoum 2012 [39]	0,550 (wariant MEC1)	0,653 (wariant MEC2)
Lin 2012 [38]	0,618 (wariant MEC3)	0,712 (wariant MEC4)

3.2.2. Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym

3.2.2.1. Prawdopodobieństwa bazowe

W poniższych tabelach zestawiono dane źródłowe z badania H2H dla HEC włączonego do analizy klinicznej █████ 2013 [1] (Tabela 13 i Tabela 14).

Tabela 13.
Dane dotyczące efektywności leków dla HEC

Doba	Palonosetron i.v. (liczba pacjentów = 223)			Ondansetron i.v. (liczba pacjentów = 221)		
	Całkowita odpowiedź	Całkowita kontrola	Leczenie ratunkowe	Całkowita odpowiedź	Całkowita kontrola	Leczenie ratunkowe
1 – 5	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■

Tabela 14.
Dane dotyczące efektywności leków dla HEC dla pacjentów, którym dodatkowo podano kortykosteroidy w profilaktyce

Doba	Palonosetron i.v. (liczba pacjentów = 150)			Ondansetron i.v. (liczba pacjentów = 147)		
	Całkowita odpowiedź	Całkowita kontrola	Leczenie ratunkowe	Całkowita odpowiedź	Całkowita kontrola	Leczenie ratunkowe
1-5	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■

W scenariuszu głównym analizy rozkłady prawdopodobieństw dla PAL i OND oraz współczynniki efektywności dla OND + APR oparto na danych odpowiadających podgrupie pacjentów otrzymujących kortykosteroidy, gdyż stosowanie deksametazonu jest zgodne z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii z 2011 r. [2], [redacted]

[redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym prawdopodobieństwa bazowe wyznaczono w oparciu o dane dla całej badanej grupy (wariant B1).

[redacted]

2013 [1] [redacted]

Rezultaty oszacowań wykorzystane w poszczególnych wariantach analizy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Bazowe prawdopodobieństwa na podstawie danych dla OND – HEC

Doba	Stan			
	CK	CO	LR	BO
Scenariusz główny analizy				
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant B1)				
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant C1)				
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■

3.2.2.2. Ilorazy szans

Ilorazy szans dla poszczególnych terapii uwzględnionych w niniejszej analizie oszacowano na podstawie badania H2H oraz rezultatów porównania pośredniego metodą MTC (metoda porównania pośredniego, *Mix Treatment Comparison*) przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [1].

3.2.2.2.1. Porównanie bezpośrednio

W tabeli poniżej zestawiono parametry uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy (Tabela 16).

Tabela 16.
Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie bezpośrednie

Doba / faza	Stan			
	CK	CO	LR	BO
Scenariusz główny analizy				
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant B1)				
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant C1)				
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■

3.2.2.2.2. Porównanie pośrednie

W ramach analizy klinicznej obliczono metodą MTC ilorazy szans dla porównania palonosetronu ze schematem trójlekowym dla następujących punktów końcowych:

- *complete response* – brak wymiotów oraz brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego,
- *complete control* – brak wymiotów, brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego oraz co najwyżej łagodne nudności,
- brak wymiotów,
- brak konieczności stosowania przeciwwymiotnego leczenia ratunkowego.

Ilorazy szans obliczono z podziałem na fazę ostrą (1 doba po podaniu chemioterapii) i fazę późną (od 2 do 5 doby po podaniu chemioterapii). Dodatkowo oszacowano odpowiednie OR ogółem, bez podziału na fazy.

Wyniki porównania pośredniego wykorzystane w modelu ekonomicznym zamieszczono poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 17.
Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie pośrednie (DEX przynajmniej w 1. dniu) – scenariusz główny

Faza	Stan			
	<i>Complete control</i>	<i>Complete response</i>	Brak konieczności stosowania przeciwwymiotnego leczenia ratunkowego	Brak wymiotów
PAL vs OND				
Faza ostra	1,57	1,45	1,21	2,04
Faza późna	bd	1,81	bd	1,87
Faza ostra + faza późna	2,07	2,04	1,48	2,30
OND + APR vs OND				
Faza ostra	2,01	1,83	1,45	2,23
Faza późna	bd	1,92	bd	2,33
Faza ostra + faza późna	1,98	1,95	1,54	2,34

Tabela 18.
Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie pośrednie (DEX tylko w 1. dniu)

Faza	Stan			
	<i>Complete control</i>	<i>Complete response</i>	Brak konieczności stosowania przeciwwymiotnego leczenia ratunkowego	Brak wymiotów
PAL vs OND				
Faza ostra	bd	1,46	1,21	2,04
Faza późna	bd	1,82	bd	1,87
Faza ostra + faza późna	bd	2,05	1,48	2,31
OND + APR vs OND				
Faza ostra	bd	1,58	1,22	2,17
Faza późna	bd	1,37	bd	1,79
Faza ostra + faza późna	bd	1,57	1,13	2,10

Tabela 19.
Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie pośrednie (bez względu na podawanie DEX)

Faza	Stan			
	<i>Complete control</i>	<i>Complete response</i>	Brak konieczności stosowania przeciwwymiotnego leczenia ratunkowego	Brak wymiotów
PAL vs OND				
Faza ostra	1,22	1,22	1,19	1,42
Faza późna	bd	1,30	bd	1,49
Faza ostra + faza późna	1,49	1,40	1,30	1,60
OND + APR vs OND				
Faza ostra	2,01	1,83	1,45	2,23
Faza późna	bd	1,92	bd	2,33
Faza ostra + faza późna	1,89	1,95	1,54	2,34

Z powodu nieznacznych rozbieżności pomiędzy definicjami stanów modelu oraz powyższymi punktami końcowymi należało przyjąć pewne założenia dotyczące przyporządkowania tym pierwszym odpowiednich wartości uzyskanych w ramach analizy klinicznej: do stanów *całkowita kontrola*, i *całkowita odpowiedź na leczenie* przypisano OR odpowiednio dla punktu końcowego *complete control* i *complete response*. Stanowi *brak odpowiedzi – leczenie w ramach ambulatorium* przypisano odwrotności ilorazów szans dla braku wymiotów, natomiast stanowi *leczenie ratunkowe* przyporządkowano odwrotności OR dla braku konieczności stosowania przeciwwymiotnego leczenia ratunkowego. W przypadku braku danych dla punktu końcowego *complete control* lub *brak*

konieczności stosowania przeciwwymiotnego leczenia ratunkowego stanom całkowita kontrola oraz leczenie ratunkowe przypisano takie same wartości jak odpowiednio stanowi całkowita odpowiedź i brak odpowiedzi – leczenie w ramach ambulatorium.

W scenariuszu głównym analizy opartej na rezultatach porównania pośredniego efektywność terapii PAL oraz OND + APR oszacowano na podstawie wyników dla podgrupy pacjentów stosujących deksametazon przynajmniej w 1. dniu. Wybór ten podyktowany był faktem, iż do tego porównania pośredniego włączono więcej badań niż do porównania dla podgrupy pacjentów otrzymujących deksametazon tylko w 1. dniu, co zwiększa wiarygodność otrzymanych rezultatów. W obu podgrupach do analizy włączono wyniki badania PAL vs OND dla podgrupy, która otrzymała deksametazon wyłącznie w pierwszym dniu (co może zaniżyć efektywność ocenianej interwencji). Odnaleziono jednakże publikację (Celio 2011 [50]), która wskazuje na brak różnic między efektywnością terapii palonosetronem skojarzonym z deksametazonem dodanym tylko w pierwszym dniu w porównaniu z deksametazonem podawanym przez trzy dni, stąd przyjęte założenie wydaje się nie mieć wpływu na rezultaty analizy. Ocenę jakości badania Celio 2011 przedstawiono w analizie klinicznej [1].

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w których efektywność PAL oraz OND + APR wyznaczono w oparciu o OR uzyskane na podstawie badań bez względu na stosowanie deksametazonu lub dla podgrupy pacjentów otrzymujących deksametazon tylko w 1 dniu. Dodatkowo analizowano scenariusz, w którym dla fazy ostrej i późnej przyjęto jednakową efektywność.

Oszacowania wykorzystane w poszczególnych wariantach analizy zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 20.
Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie pośrednie

Faza	Stan			
	CK	CO	LR	BO
Scenariusz główny analizy				
Ostra	1,57	1,45	0,83	0,49
Późna	1,81	1,81	0,53	0,53
Analiza wrażliwości (wariant P1)				
Ostra	1,46	1,46	0,82	0,49
Późna	1,82	1,82	0,54	0,54
Analiza wrażliwości (wariant P2)				
Ostra	1,22	1,22	0,84	0,70
Późna	1,30	1,30	0,67	0,67

Faza	Stan			
	CK	CO	LR	BO
Analiza wrażliwości (wariant P3)				
Ostra	2,07	2,04	0,67	0,43
Późna	2,07	2,04	0,67	0,43

Tabela 21.
Ilorazy szans dla porównania OND + APR vs OND – HEC – porównanie pośrednie

Faza	Stan			
	CK	CO	LR	BO
Scenariusz główny analizy				
Ostra	2,01	1,83	0,69	0,45
Późna	1,92	1,92	0,43	0,43
Analiza wrażliwości (wariant P1)				
Ostra	1,58	1,58	0,82	0,46
Późna	1,37	1,37	0,56	0,56
Analiza wrażliwości (wariant P2)				
Ostra	2,01	1,83	0,69	0,45
Późna	1,92	1,92	0,43	0,43
Analiza wrażliwości (wariant P3)				
Ostra	1,98	1,95	0,65	0,43
Późna	1,98	1,95	0,65	0,43

3.2.2.2.3. Efektywność praktyczna

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dotyczące efektywności praktycznej z badań obserwacyjnych Lin 2012 [38] i Hatoum 2012 [39] (szczegółowo opisane w rozdz. 3.2.1.3) – ilorazy szans dotyczące CINV wiążącego się z koniecznością leczenia ratunkowego.

Tabela 22.
Ilorazy szans dotyczące efektywności praktycznej MEC - PAL vs. 5-HT3 RA

Źródło	LC - CIS
Hatoum 2012 [39]	0,689 (wariant HEC1)
Lin 2012 [38]	0,707 (wariant HEC2)

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oszacowano w oparciu o wyniki badania Sun 2005 [40], odnalezionego w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla modelowanego przebiegu choroby. W ramach przeprowadzonego przeszukania poszukiwano danych dotyczących jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy służących do oceny ogólnej jakości życia (EQ-5D, SF-36, SF-6D) oraz za pomocą bezpośrednich metod pomiaru (SG – ang. *standard gamble*, TTO – ang. *time trade off*, HUI – ang. *health utility index*). Szczegółowy opis przeszukania zamieszczono w aneksie – rozdz. 14.3.

W ramach analizy wyodrębniono badania, w których ocenie poddane zostały szczegółowe stany chorobowe związane z występowaniem nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii (Borjesön 1997 [51], Franic 2003 [52], Grunberg 2002 [53], Grunberg 1996 [41], Lachaine 2005 [54], Shingler 2012 [55] oraz Sun 2005 [40]). Finalnie do analizy zastosowano dane z badania Sun 2005 ze względu na fakt, iż uwzględnione w nim stany zdrowia najwierniej odzwierciedlały stany zdrowia zdefiniowane w niniejszej analizie.

Do badania Sun 2005 [40] włączono 70 kobiet w trakcie chemioterapii nowo zdiagnozowanego raka lub nawrotu z pierwotnym rakiem jajowodu lub otrzewnej, które zgłosiły się do Kliniki Ginekologii Onkologicznej pomiędzy grudniem 2001 a majem 2004. Pacjentki dokonały oceny poszczególnych stanów zdrowia za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*). Użyteczności zostały przypisane dla 5-dniowych cykli przyjmowania chemioterapii, ze względu na nasilenie nudności i wymiotów, z rozróżnieniem pierwszego oraz kolejnych dni po chemioterapii. Ze względu na dużą zbieżność stanów zdrowia ze stanami w modelu badanie zostało wykorzystane w analizie. W tabeli poniżej (Tabela 23) przedstawiono użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Sun 2005 [40].

Tabela 23.
Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Sun 2005

Stany	Wartości użyteczności
Dni 1-5 nudności i wymioty małe do brak nudności i wymiotów	0,92
Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, brak wymiotów	0,40
Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty	0,20
Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności, brak ciężkich wymiotów	0,20
Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty	0,15
Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 ciężkie nudności, brak ciężkich wymiotów	0,20
Zgon	0,03

Na podstawie powyższych wartości oszacowano użyteczności odpowiadające poszczególnym stanom zdrowia uwzględnionym w analizie. Ze względu na strukturę modelu, która nie daje możliwości kontrolowania szczegółowego przebiegu choroby u pojedynczego pacjenta, należało obliczyć użyteczności stanów zdrowia niezależne od dnia. W tym celu poszczególnym stanom zdrowia opisanym w publikacji Sun 2005 [40] przyporządkowano najbardziej zbliżone stany zdefiniowane na potrzeby modelu, a następnie obliczono średnią wartość użyteczności związanych z każdym stanem modelu. Przyjęto przy tym, że do stanów brak odpowiedzi oraz leczenie ratunkowe przypisana jest ta sama użyteczność. W publikacji Sun 2005 [40] raportowano także użyteczność dla zgonu, stąd otrzymane średnie wyniki przeskalowano w taki sposób, aby stanowi zgon odpowiadała zerowa wartość użyteczności. Do skalowania zastosowano następujące przekształcenie:

$$u_a = \frac{1}{1-0,03} \cdot (u_b - 0,03),$$

gdzie:

u_a – użyteczność stanu zdrowia zastosowana w analizie,

u_b – użyteczność stanu zdrowia raportowana w badaniu Sun 2005.

Rezultaty oszacowań zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu

Stan w modelu	Stan w badaniu Sun 2005	Wartość użyteczności	
		Średnia	Wartość uwzględniona w analizie ^a
Całkowita kontrola (brak wymiotów i co najwyżej łagodne nudności)	Dni 1-5 - nudności i wymioty małe do brak	0,920	0,918
Całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i nudności większe od łagodnych)	Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, brak wymiotów	0,400	0,381
Brak odpowiedzi / leczenie ratunkowe	Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty / Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności, brak ciężkich wymiotów / Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty / Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 ciężkie nudności, brak ciężkich wymiotów	0,188	0,162
Zgon	Zgon	0,030	0,000

a) Wartości średnie przeskalowano w celu zachowania wartości użyteczności zgonu wynoszącej 0

W ramach analizy wrażliwości (wariant U1), w celu oceny wpływu niepewności wartości użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono obliczenia dla wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, oszacowanych na podstawie wyników badania Grunberg 1996. Wyników pozostałych badań oceniających jakość życia u pacjentów z CINV nie wzięto pod uwagę ze względu

na brak możliwości ich przełożenia na wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

W publikacji Grunberg 1996 opisane zostało badanie użyteczności stanów zdrowia dokonane przez 30 pacjentów (8 mężczyzn i 22 kobiety) za pomocą metody VAS. Chorzy przyjmowali drugi lub późniejszy cykl chemioterapii. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu składał się z dwóch części. W pierwszej z nich badani oceniali stan zdrowia podczas chemioterapii bez nudności i wymiotów. Druga część badania dotyczyła oceny stanu zdrowia podczas chemioterapii z 3 epizodami wymiotów i nudnościami występującymi przez 3 dni od momentu podania chemioterapeutyków.

Poniżej przedstawiono dane z badań uwzględnionych w ramach analizy wrażliwości wraz z wartościami uwzględnionymi w analizie wrażliwości.

Tabela 25.
Użyteczności stanów zdrowia – wartości zastosowane w analizie wrażliwości (wariant U1)

Publikacja	Stan w modelu	Stan w badaniu	Wartości użyteczności
Grunberg 1996 [41]	Całkowita kontrola, całkowita odpowiedź na leczenie	Chemioterapia bez CINV	0,79
	Brak odpowiedzi, leczenie ratunkowe	Chemioterapia z CINV	0,27

3.4. Schematy leczenia i koszty

3.4.1. Profilaktyka

Do kosztów profilaktyki włączono koszt substancji czynnych zapobiegających nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią podanych pacjentowi przed chemioterapią oraz (opcjonalnie) przepisanych w celu samodzielnego stosowania przez pacjenta w profilaktyce fazy późnej (od 2 do 5 doby po chemioterapii).

3.4.1.1. Postępowanie przed chemioterapią

Dawkowanie palonosetronu – zarówno w formie doustnej, jak i formie dożylniej – przyjęto na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.

Tabela 26.
Dawkowanie palonosetronu

Forma podania palonosetronu	Dawka
Doustna	0,5 mg
Dożylna	0,25 mg

Schemat dawkowania aprepitantu (w terapii skojarzonej z OND stosowanej w HEC) przyjęto zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii z 2011 r. [2], zgodnie z którym APR jest podawany godzinę przed chemioterapią w dawce 125 mg oraz w dniach 2 i 3 po chemioterapii w dawce 80 mg (na dobę).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto dawkowanie ondansetronu zgodne z wytycznymi.

Tabela 27.
Dawkowanie ondansetronu – MEC

Forma podania ondansetronu	Ondansetron	
	Dawka	Odsetek stosujących pacjentów
Scenariusz główny analizy		
Dożylna	██████	██
Doustna	██████	██
Analiza wrażliwości (wariant K7)		
Dożylna	8 mg	██
Doustna	16 mg	██

Tabela 28.
Dawkowanie ondansetronu – HEC

Forma podania ondansetronu	Ondansetron		Ondansetron + aprepitant	
	Dawka	Odsetek stosujących pacjentów	Dawka*	Odsetek stosujących pacjentów
Scenariusz główny analizy				
Dożylna	██████	██	██████	██
Doustna	█	██	█	██
Analiza wrażliwości (wariant K7)				
Dożylna	8 mg	██	8 mg	██
Doustna	-	██	-	██

* dotyczy ondansetronu

3.4.1.2. Profilaktyka fazy późnej

W wyniku przeprowadzonych konsultacji ze specjalistą (██████████) ustalono, że w polskiej praktyce klinicznej przeważnie przepisuje się pacjentom ondansetron w formie doustnej do samodzielnego stosowania po wyjściu ze szpitala. ██████████

Schemat dawkowania ondansetronu i deksametazonu przyjęto na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku [2], według których OND p.o. podaje się do piątej doby po chemioterapii w dawce 8 mg co 12 godzin, natomiast DEX p.o. stosuje się raz dziennie w dawce 8 mg w okresie od 2 do 4 doby po podaniu chemioterapii.

Z uwagi na informacje zamieszczone w charakterystyce produktu leczniczego (dłuższy okres półtrwania w porównaniu z pozostałymi setronami) oraz zalecenia Polskiej Unii Onkologii, w przypadku podawania palonosetronu nie uwzględniono dodatkowej preskrypcji żadnego z setronów w okresie od 2 do 4 doby po podaniu chemioterapii.

W poniższej tabeli zestawiono odsetki pacjentów, którzy otrzymują deksametazon lub ondansetron w postaci doustnej w ramach profilaktyki fazy późnej (Tabela 29).

Tabela 29.

Odsetek pacjentów stosujących deksametazon lub ondansetron w profilaktyce fazy późnej

Grupa pacjentów	Odsetek	
	MEC	HEC
Deksametazon p.o. (od 2 do 4 doby po chemioterapii – 3 x 8 mg)		
Wszyscy pacjenci (100%)	■	■ ^a
Ondansetron p.o. (do 5 doby po chemioterapii – 9 x 8 mg)		
Pacjenci otrzymujący PAL przed chemioterapią (100%)	■	■
Pacjenci otrzymujący OND i.v. przed chemioterapią (100%)	■	■ ^a
Pacjenci otrzymujący OND p.o. przed chemioterapią (100%)	■	■ ^a

a) dotyczy również terapii skojarzonej OND + APR + DEX

3.4.1.3. Koszty leków

Cenę zbytu netto preparatu Aloxi® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Koszty pozostałych refundowanych preparatów wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 marca 2013 r. [42] oraz 1 maja 2013 [43], przyjmując ceny dla leków stanowiących podstawę limitu w odpowiedniej grupie limitowej.

W tabelach poniżej (Tabela 30, Tabela 31) zestawiono koszty poszczególnych substancji uwzględnione w niniejszej analizie. Bardziej szczegółowe zestawienia kosztowe znajdują się w załączonym arkuszu kalkulacyjnym (zakładka „Cost data”).

Tabela 30.
Koszty interwencji i komparatorów uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Forma podania	Jednostka	Typ ceny stanowiącej podstawę oszacowania	Koszt jednostkowy	
				NFZ	NFZ + pacjent
Palonosetron	dożylnie	0,25 mg			
	dożylnie ^d	0,25 mg			
	doustnie	0,5 mg			
	doustnie ^d	0,5 mg			
Ondansetron	dożylnie ^e	1 mg	hurtowa	0,36 zł	0,36 zł
	doustnie ^e	1 mg	hurtowa	0,48 zł	0,48 zł
	doustnie ^a	9 x 8 mg	detaliczna	38,71 zł	41,59 zł
Aprepitant	doustnie ^b	1 x 125 mg + 2 x 80 mg	detaliczna	238,12 zł	241,32 zł
	doustnie ^c		hurtowa	211,79 zł	211,79 zł

Tabela 31.
Koszt pozostałych substancji stosowanych w profilaktyce

Substancja czynna	Forma podania	Jednostka	Koszt jednostkowy	
			NFZ	NFZ + pacjent
Deksametazon	doustnie	3 x 8 mg	4,80 zł	8,64 zł

3.4.2. Brak odpowiedzi na leczenie

Zgodnie z opinią specjalisty część pacjentów wymagająca interwencji z powodu wystąpienia wymiotów zostaje przyjęta w ramach typowej wizyty ambulatoryjnej, natomiast w cięższych przypadkach (konieczność zastosowania leczenia ratunkowego) wymagana jest hospitalizacja.

Odpowiednie świadczenia określono zgodnie z katalogiem świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia, stanowiącym załącznik do zarządzenia nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. (z późn. zm.) [46, 47].

3.4.2.1. Leczenie w ramach ambulatorium

Pacjent zgłasza się na wizytę u specjalisty, w ramach której zostaje poddany podstawowym badaniom diagnostycznym oraz otrzymuje niezbędne leki. Przyjęto, że pacjent przyjmowany jest w ramach wizyty ambulatoryjnej. Koszt wizyty zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Koszt wizyty ambulatoryjnej – leczenie ratunkowe

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba punktów	Koszt świadczenia	
			NFZ	Pacjent
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5.08.05.0000007	2	104,00 zł	0,00 zł

W niniejszej analizie przyjęto założenie, że leczenie w ramach ambulatorium nie powinno mieć miejsca w 1. dobie po podaniu chemioterapii.

3.4.2.2. Leczenie ratunkowe

W przypadku wystąpienia silnych wymiotów pacjent jest hospitalizowany na oddziale onkologicznym. W opracowanym modelu przyjęto założenie, że jeżeli leczenie ratunkowe konieczne jest w pierwszej dobie po podaniu chemioterapii, to od kosztu hospitalizacji jest odejmowany koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii w trybie jednodniowym (w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów). Dane źródłowe oraz koszty hospitalizacji uwzględnione w analizie zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 33, Tabela 34).

Tabela 33.
Koszt hospitalizacji – dane źródłowe

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba punktów	Koszt świadczenia	
			NFZ	Pacjent
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	5.08.05.0000002	11	572,00 zł	0,00 zł
Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	5.08.05.0000010	9	468,00 zł	0,00 zł

Tabela 34.
Koszt hospitalizacji – leczenie ratunkowe – wartości przyjęte w analizie

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	
	NFZ	Pacjent
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych w 1. dobie po podaniu chemioterapii	104,00 zł	0,00 zł
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych w 2. do 5. dobie po podaniu chemioterapii	572,00 zł	0,00 zł

Wycena hospitalizacji onkologicznej związanej z leczeniem działań niepożądanych zależna jest od stopnia ciężkości działania. Definicję tych zdarzeń dla stopni 1–4 zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 35) za powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych (wersja 3,0) stanowiącymi załącznik do zarządzenia nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. (z późn. zm.) [46].

Tabela 35.
Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Stopień			
	1	2	3	4
Nudności	Utrata apetytu bez zmiany nawyków żywieniowych	Zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu bez znaczącego spadku wagi ciała, odwodnienia lub niedożywienia; wskazane dożylnie podanie płynów <24 godz.	Spożycie nieodpowiedniej ilości kalorii lub płynów; wskazane dożylnie podanie płynów, żywienie przez sondę lub żywienie pozajelitowe ≥24 godz.	Konsekwencje zagrażające życiu
Wymioty	1 epizod w ciągu 24 godz.	2 – 5 epizodów w ciągu 24 godz.; wskazane dożylnie podanie płynów <24 godz.	≥6 epizodów w ciągu 24 godz.; wskazane dożylnie podanie płynów lub żywienie pozajelitowe ≥24 godz.	Konsekwencje zagrażające życiu

Zgodnie z zarządzeniem nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. (z późn. zm.) leczenie działań niepożądanych finansowane jest w ramach katalogu świadczeń wspomagających [46, 47]. W tabeli poniżej zestawiono wartości punktowe poszczególnych świadczeń związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (Tabela 36).

Tabela 36.
Wybrane świadczenia z katalogu świadczeń wspomagających w leczeniu szpitalnym w zakresie chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa
Leczenie działań niepożądanych 1 stopnia	5.08.05.0000011	0
Leczenie działań niepożądanych 2 stopnia	5.08.05.0000012	0
Leczenie działań niepożądanych 3 stopnia	5.08.05.0000013	1

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa
Leczenie działań niepożądanych 4 stopnia	5.08.05.0000014	1

Na potrzeby modelu przyjęto założenie, że wystąpienie działań niepożądanych 1 i 2 stopnia ma miejsce u pacjentów z koniecznością leczenia ratunkowego w ramach ambulatorium, natomiast działania niepożądane 3 i 4 stopnia występują w przypadku pacjentów wymagających leczenia ratunkowego w ramach hospitalizacji.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym koszty te są pominięte (wariant K3).

3.4.2.3. Dodatkowe preparaty stosowane w przypadku braku odpowiedzi

W przypadku braku odpowiedzi u pacjentów otrzymujących MEC, zalecenia Polskiej Unii Onkologii wskazują na zmianę stosowanego leczenia przeciwwymiotnego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 37. Odsetki pacjentów otrzymujących aprepitant oraz dodatkową dawkę ondansetronu w ramach leczenia ratunkowego

Preparat	MEC	HEC
Aprepitant	[REDACTED]	[REDACTED]
Ondansetron	[REDACTED]	[REDACTED]

a) dotyczy również terapii skojarzonej OND + APR + DEX

W analizie podstawowej uwzględniono także koszt potasu i metoklopramidu (zarówno dla interwencji jak i komparatorów) przepisywanego pacjentom do samodzielnego stosowania w przypadku niepowodzenia leczenia profilaktycznego CINV, opierając się na opinii specjalisty.

Koszt metoklopramidu (nierefundowanego ze środków publicznych) wyznaczono w oparciu o dane zamieszczone w portalu Medycyna Praktyczna [48]. Koszt potasu oraz aprepitantu oszacowano na podstawie odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [42], przyjmując cenę zgodnie z lekiem wyznaczającym podstawę limitu w odpowiedniej grupie limitowej. Wskazania refundacyjne aprepitantu nie obejmują stosowania w przypadku MEC, stąd

odpłatność NFZ przyjęto na poziomie zera. W tabeli poniżej zestawiono dzienny koszt stosowania każdej z wymienionych substancji uwzględniony w niniejszej analizie.

Tabela 38.
Dzienny koszt leków stosowanych w ramach leczenia ratunkowego

Preparat	Koszt dzienny	
	NFZ	NFZ + pacjent
Metoklopramid	0,00 zł	0,55 zł
Potas	0,45 zł	0,67 zł
Aprepitant	0,00 zł	67,74 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

Model opracowano przyjmując następujące założenia:

- długość cyklu w modelu wynosi jeden dzień,
- uwzględniono pięciodniowy horyzont czasowy analizy,
- podanie chemioterapii ma miejsce w ramach hospitalizacji jednodniowej,

- koszt ondansetronu podawanego w ramach profilaktyki w dniu podania chemioterapii przyjęto na podstawie wykazu leków podawanych w chemioterapii, dla palonosetronu [REDACTED],
- leczenie w ramach wizyty ambulatoryjnej ma miejsce w przypadku braku odpowiedzi na terapię (określone przez wystąpienie wymiotów u pacjenta),
- leczenie ratunkowe (zgodne z punktem końcowym źródłowych publikacji) odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej,
- pacjent nie może w tym samym dniu być leczony ratunkowo w ramach ambulatorium, a następnie hospitalizowany,
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia),
- z uwagi na krótki horyzont czasowy nie uwzględniono zgonów pacjentów.

4.2. Zasada działania

4.2.1. Schemat

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o matematyczny model kohortowy, który zbliżony jest do formy drzewa decyzyjnego. Do modelu zostaje wprowadzona wybrana liczba pacjentów, którym przypisuje się koszty profilaktyki przeciwwymiotnej. Następnie w kolejnych cyklach, w okresie od 1 do 5 doby, pacjenci zostają podzieleni na cztery grupy niezależnie dla każdego cyklu, odpowiadające stanom opisanym w rozdziale 4.2.2.

Każdemu ze stanów odpowiadają koszty leczenia oraz wartości użyteczności, które przypisuje się poszczególnym pacjentom. Przyjęto, że miarą efektów zdrowotnych są lata życia skorygowane jakością (QALY), liczone od momentu rozpoczęcia terapii. Koszty leczenia obejmują wydatki płatnika na stosowane leki oraz koszt udzielonych świadczeń.

Dla wygenerowanego w powyższy sposób przebiegu choroby dla kohorty pacjentów obliczane są średnia wartość QALY oraz średnie koszty profilaktyki, leczenia ratunkowego w ramach ambulatorium i w ramach hospitalizacji, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

4.2.2. Stany modelu

W modelu wyróżniono następujące stany:

- **całkowita kontrola (CK)**, zdefiniowana jako brak wymiotów i co najwyżej łagodne nudności – naliczane są wyłącznie koszty leków profilaktycznych.
- **całkowita odpowiedź na leczenie (CO)**, zdefiniowana jako brak wymiotów i nudności większe od łagodnych – naliczane są wyłącznie koszty leków profilaktycznych.
- **brak odpowiedzi – leczenie w ramach ambulatorium (BO)** – poza kosztami leków stosowanych w profilaktyce przeciwwymiotnej naliczane są koszty leczenia w warunkach ambulatoryjnych (szczepiej opisane w rozdz.3.4.2).
- **leczenie ratunkowe (LR)**. – poza kosztami leków stosowanych w profilaktyce przeciwwymiotnej naliczane są koszty związane z leczeniem ratunkowym wymagającym hospitalizacji (szerzej opisane w rozdz.3.4.2).

Użyteczności przypisane poszczególnym stanom modelu zostały szerzej omówione i zestawione tabelarycznie w rozdz. 3.3 (Tabela 24). Schemat modelu zamieszczono w rozdz. 2.3.

4.2.3. Rozkład prawdopodobieństwa stanów

Dla kolejnych dni (od 1 do 5) oszacowano rozkłady prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów wyróżnionych w modelu w zależności od terapii – niezależnie dla każdego dnia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis danych źródłowych oraz sposób kalkulacji prawdopodobieństw poszczególnych stanów zamieszczono w rozdz. 3.2.

4.3. Opcje modelu

Opracowany model z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano szczegółowo w aneksie (Tabela 88).

Tabela 39.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Description	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Diagram	Prezentacja graficzna struktury modelu.
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters, ParametersTab	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”.
Cost Data	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
Clinical Data	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Other Data	Zestawienie pozostałych danych wejściowych wykorzystanych w analizie, w tym danych dotyczących użyteczności.
Deterministic Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.

5. WYNIKI – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

5.1. Populacja MEC

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w populacji osób przyjmujących chemioterapię o średnim potencjale emetogennym przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego dla:

- ██████████:
 - palonosetron p.o. w monoterapii vs. ondansetron i.v. lub p.o (populacja mieszana, odsetki testowane w ramach analizy wrażliwości) w monoterapii,
 - palonosetron p.o. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v lub p.o. (populacja mieszana, odsetki testowane w ramach analizy wrażliwości) w terapii skojarzonej z deksametazonem,
- ██████████:
 - palonosetron i.v. w monoterapii vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana, odsetki testowane w ramach analizy wrażliwości) w monoterapii,
 - palonosetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana, odsetki testowane w ramach analizy wrażliwości) w terapii skojarzonej z deksametazonem.

Ze względu na ograniczenia analizy efektywności oraz braku możliwości oceny skuteczności dla terapii skojarzonych przyjęto założenie, że porównania te charakteryzują się taką samą skutecznością jak w monoterapii, zaś koszt deksametazonu jest wliczony w koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii – pomijany (uwzględniono natomiast koszty deksametazonu w profilaktyce fazy późnej). Z tego względu zdecydowano, by wyniki porównań terapii skojarzonej i monoterapii zaprezentować wspólnie, ze względu na brak różnic w wynikach. Jednocześnie jest to założenie konserwatywne, gdyż wyniki badań dotyczących efektywności praktycznej wskazują na wyższą skuteczność leczenia skojarzonego z deksametazonem. W następnych podrozdziałach, „palonosetron” oznacza zarówno „palonosetron w monoterapii”, jak i „palonosetron w terapii skojarzonej z deksametazonem” (przy jednoczesnym znaczeniu „ondansetron” odpowiednio „ondansetron w monoterapii” i „ondansetron w terapii skojarzonej z deksametazonem”).

5.1.1. Wyniki analizy deterministycznej

5.1.1.1. Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: ██████████ dla palonosetronu, ██████████ dla ondansetronu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a ondansetronem wynosi ██████████ (Tabela 40).

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt innych leków (zł)			
Profilaktyka (zł)			
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)			
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)			
Koszty całkowite (zł)			
QALY			
ICUR (zł)			
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)			
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi [redacted] natomiast koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi [redacted]. Terapia palonosetronem [redacted] od terapii ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [redacted].

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)			
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)			
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)			
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)			
Koszt innych leków (zł)			

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt innych leków (zł)	██████████	██████████	██████████
Profilaktyka (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
ICUR (zł)			██████████
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)		██████████	
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			██████████

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi ██████████ natomiast koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi ██████████. Terapia palonosetronem ██████████ od terapii ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi ██████████.

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu ██████████ ██████████.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 44).

Tabela 44.
Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt innych leków (zł)	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Profilaktyka (zł)			
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)			
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)			
Koszty całkowite (zł)			
QALY			
ICUR (zł)			
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)			
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			

5.1.1.2.2. (palonosetron i.v.)

Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi natomiast koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi . Terapia palonosetronem od terapii ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi .

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)			
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)			
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)			

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)			
Koszt innych leków (zł)			
Profilaktyka (zł)			
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)			
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)			
Koszty całkowite (zł)			
QALY			
ICUR (zł)			
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)			
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi [redacted] natomiast koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi [redacted]. Terapia palonosetronem [redacted] od terapii ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [redacted].

[redacted]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)			
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)			
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)			

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt innych leków (zł)	██████████	██████████	██████████
Profilaktyka (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
ICUR (zł)			██████████
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)		██████	
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			██████████

Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi ██████████ natomiast koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi ██████████. Terapia palonosetronem ██████████ od terapii ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi ██████████.

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu ██████████ ██████████.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)			
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)			
Koszt innych leków (zł)			
Profilaktyka (zł)			
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)			
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)			
Koszty całkowite (zł)			
QALY			
ICUR (zł)			
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)			
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			

5.1.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

5.1.1.1. (palonosetron p.o.)

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 49). Zmiana żadnego z parametrów w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości nie powoduje zmian we wnioskowaniu.

Tabela 49. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Scenariusz podstawowy								
Wariant K1								
Wariant K2								
Wariant K3								
Wariant K4								
Wariant K5								
Wariant K6								
Wariant K7								
Wariant K8								
Wariant K9								
Wariant K10								
Wariant K11								
Wariant B1								
Wariant MEC1								
Wariant MEC2								
Wariant MEC3								
Wariant MEC4								
Wariant U1								

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 50).

[Redacted content]

Tabela 50.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Scenariusz podstawowy								
Wariant K1								
Wariant K2								
Wariant K3								
Wariant K4								
Wariant K5								
Wariant K6								
Wariant K7								
Wariant K8								
Wariant K9								
Wariant K10								
Wariant K11								
Wariant B1								
Wariant MEC1								
Wariant MEC2								
Wariant MEC3								
Wariant MEC4								
Wariant U1								

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 51).

Tabela 51.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Scenariusz podstawowy								
Wariant K1								
Wariant K2								
Wariant K3								
Wariant K4								
Wariant K5								
Wariant K6								
Wariant K7								
Wariant K8								
Wariant K9								
Wariant K10								
Wariant K11								
Wariant B1								
Wariant MEC1								
Wariant MEC2								
Wariant MEC3								
Wariant MEC4								
Wariant U1								

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 52).

Tabela 52.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Scenariusz podstawowy								
Wariant K1								
Wariant K2								
Wariant K3								
Wariant K4								
Wariant K5								
Wariant K6								
Wariant K7								
Wariant K8								
Wariant K9								
Wariant K10								
Wariant K11								
Wariant B1								
Wariant MEC1								
Wariant MEC2								
Wariant MEC3								
Wariant MEC4								
Wariant U1								

5.1.1.2. [redacted] (palonosetron i.v.)

[redacted]

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 53). [redacted]

[redacted]

Tabela 53.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Scenariusz podstawowy								
Wariant K1								
Wariant K2								
Wariant K3								
Wariant K4								
Wariant K5								
Wariant K6								
Wariant K7								
Wariant K8								
Wariant K9								
Wariant K10								
Wariant K11								
Wariant B1								
Wariant MEC1								
Wariant MEC2								
Wariant MEC3								
Wariant MEC4								
Wariant U1								

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 54).

Tabela 55.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Scenariusz podstawowy								
Wariant K1								
Wariant K2								
Wariant K3								
Wariant K4								
Wariant K5								
Wariant K6								
Wariant K7								
Wariant K8								
Wariant K9								
Wariant K10								
Wariant K11								
Wariant B1								
Wariant MEC1								
Wariant MEC2								
Wariant MEC3								
Wariant MEC4								
Wariant U1								

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 56).

Tabela 56.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Scenariusz podstawowy								
Wariant K1								
Wariant K2								
Wariant K3								
Wariant K4								
Wariant K5								
Wariant K6								
Wariant K7								
Wariant K8								
Wariant K9								
Wariant K10								
Wariant K11								
Wariant B1								
Wariant MEC1								
Wariant MEC2								
Wariant MEC3								
Wariant MEC4								
Wariant U1								

5.1.2. Analiza PSA

5.1.2.1. [REDACTED] (palonosetron p.o.)

[REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego

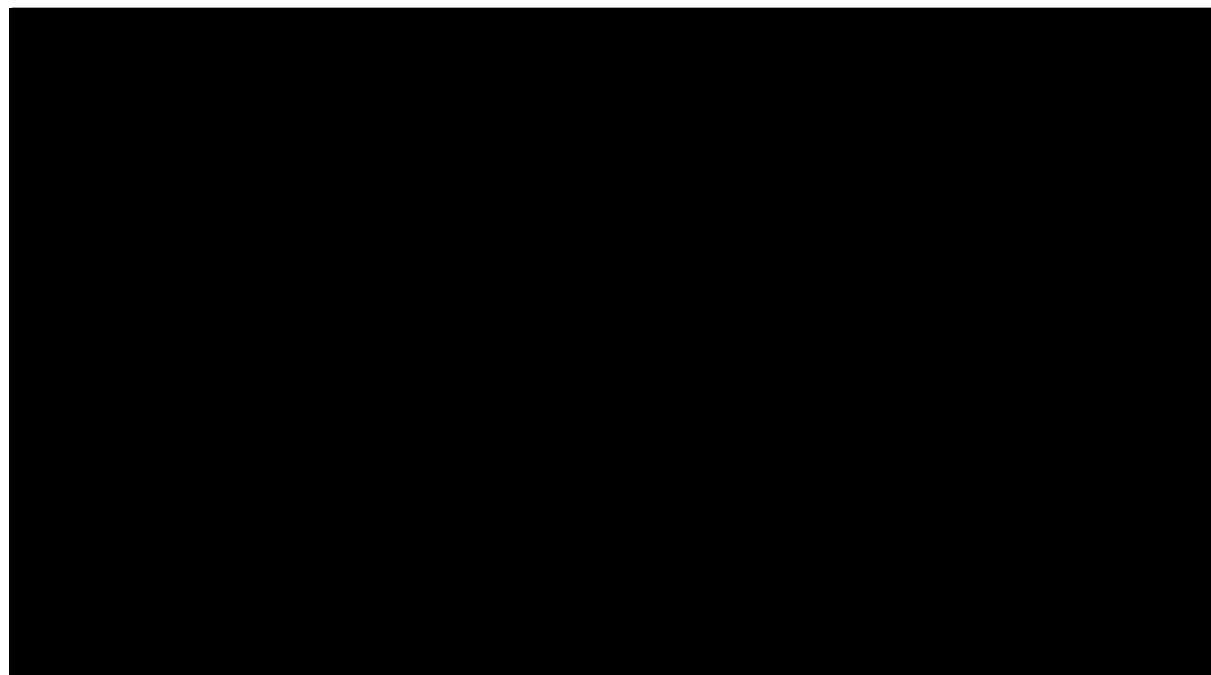
Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

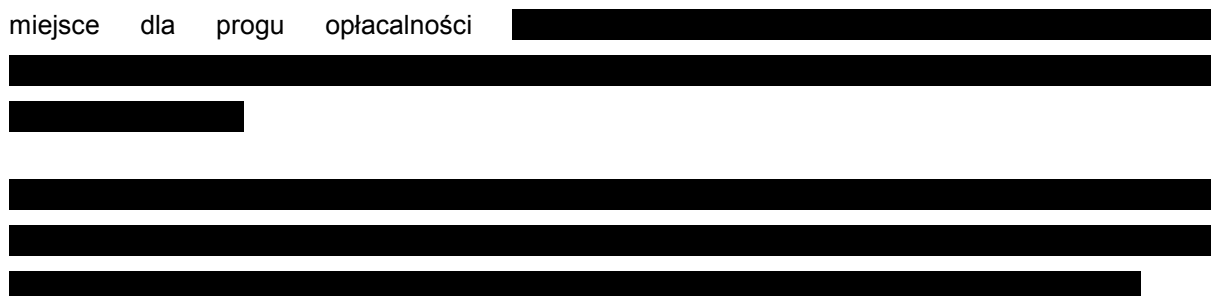


Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja MEC – porównanie bezpośrednie

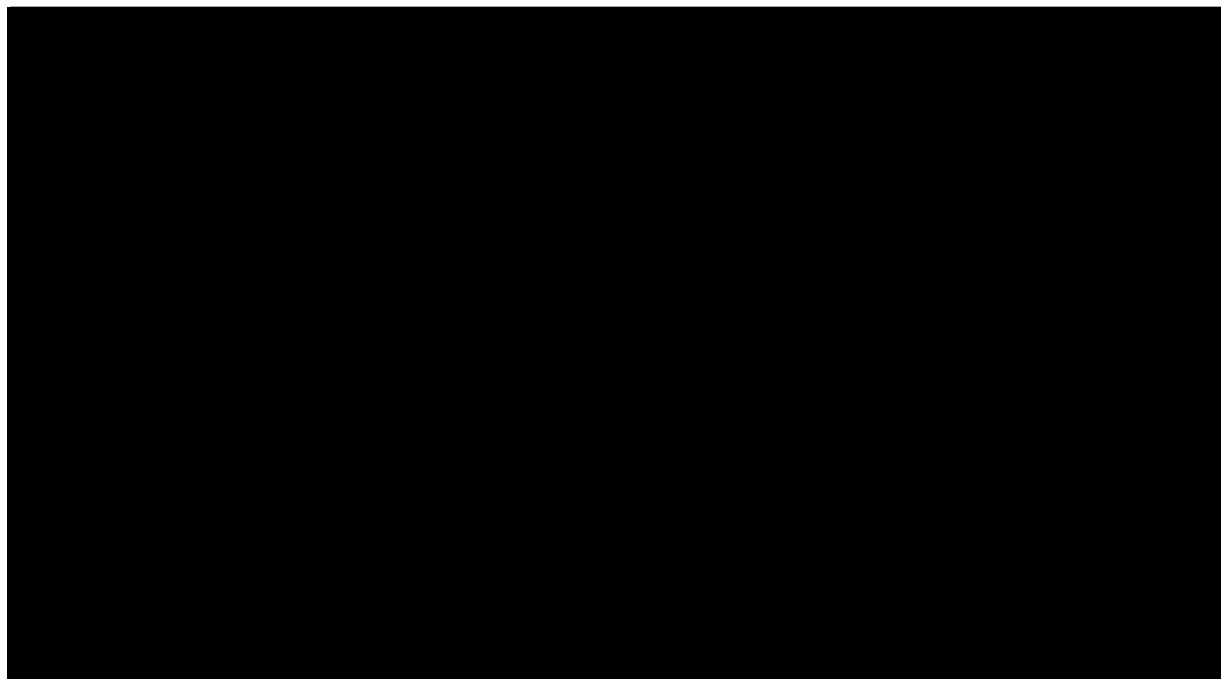


Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem.

Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności palonosetronu w porównaniu z ondansetronem ma miejsce dla progu opłacalności



Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem.

Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności palonosetronu w porównaniu z ondansetronem ma miejsce dla progu opłacalności [redacted]

[redacted]

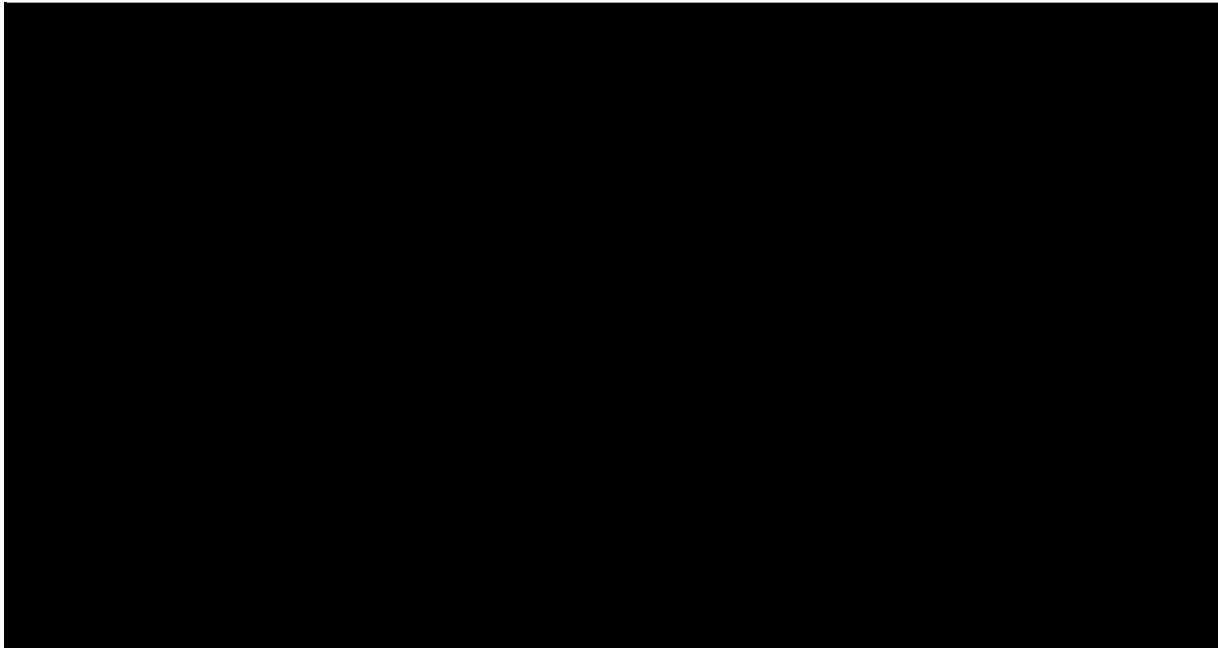
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 4.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 58).

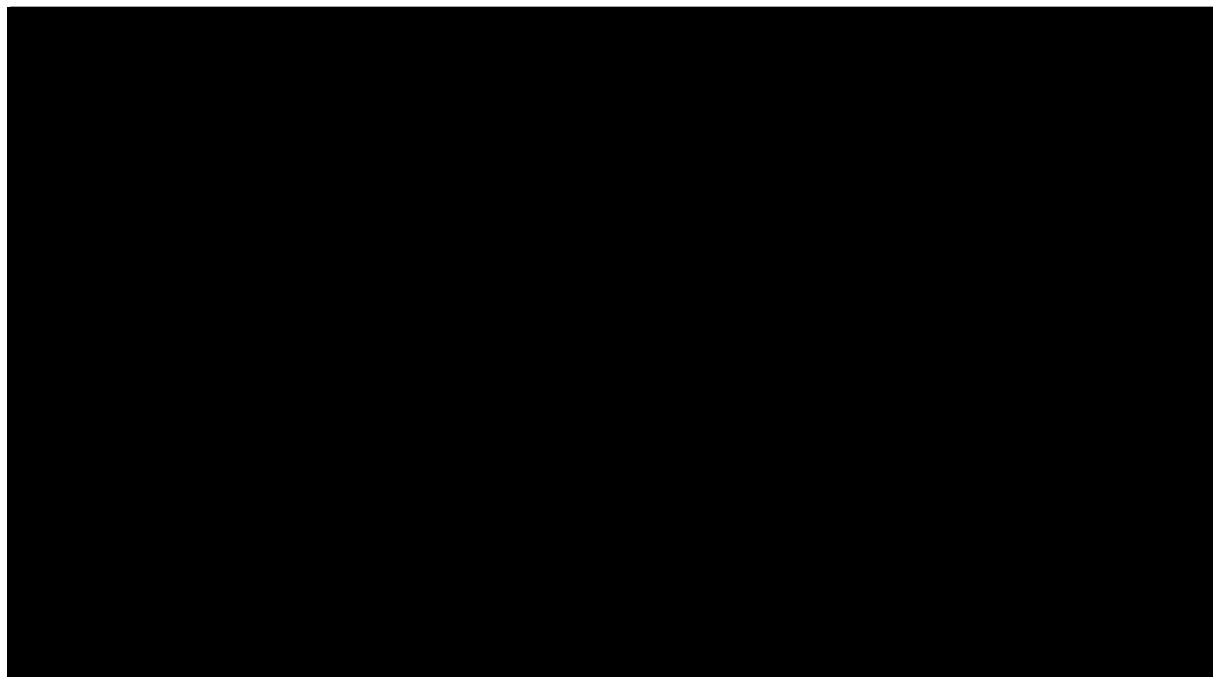
Tabela 58.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PAL vs OND				

Perspektywa płatnika publicznego

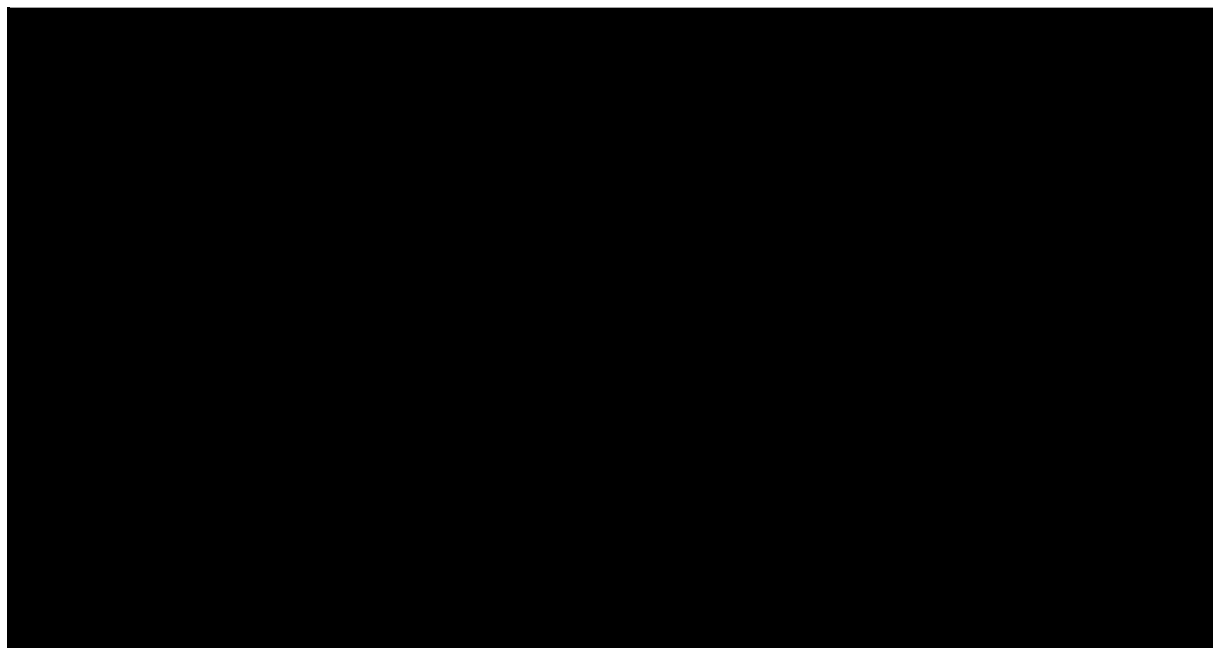
Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że

Wykres 5.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – analogicznie do zaprezentowanej w rozdziale 5.1.2.1.1).

Wykres 6.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



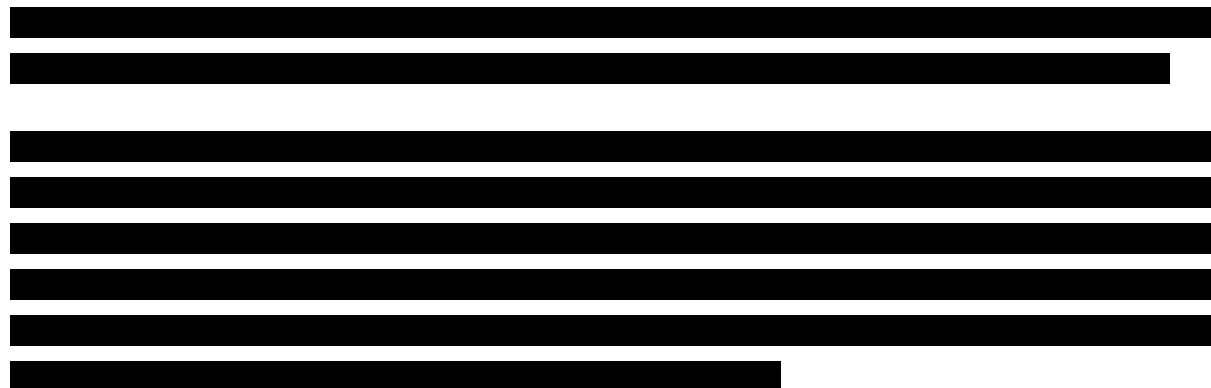
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 59).

Tabela 59.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie

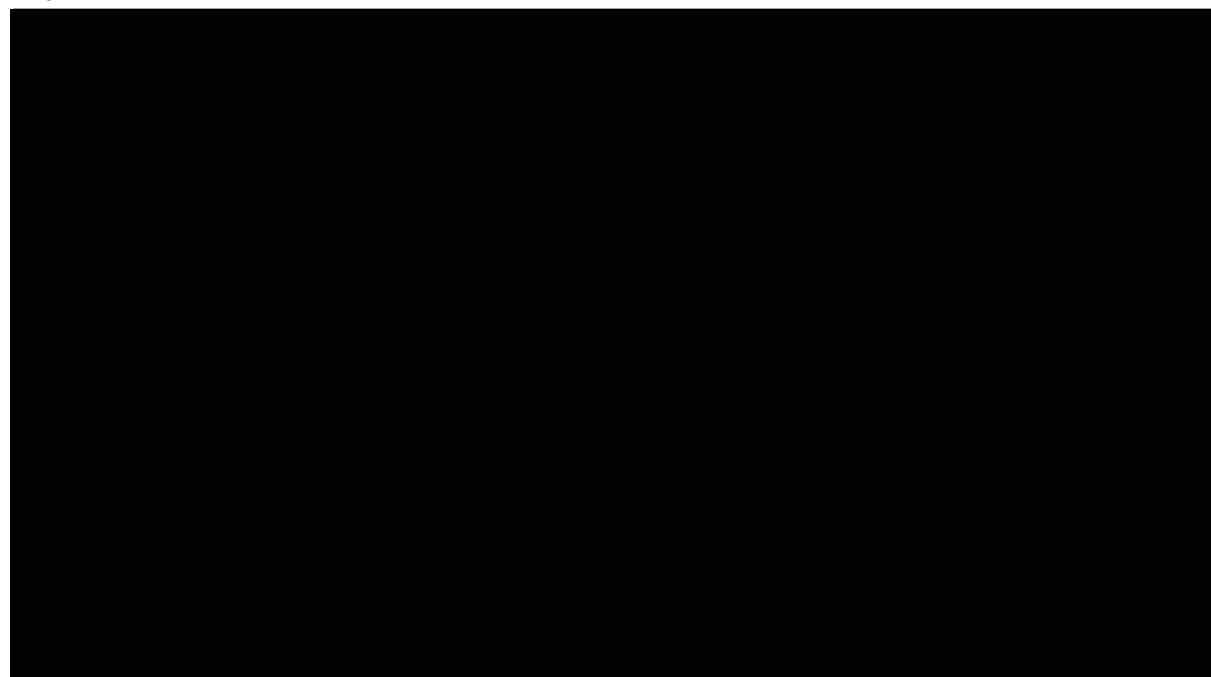
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PAL vs OND	██████	██████	██████	██████

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że ██████████

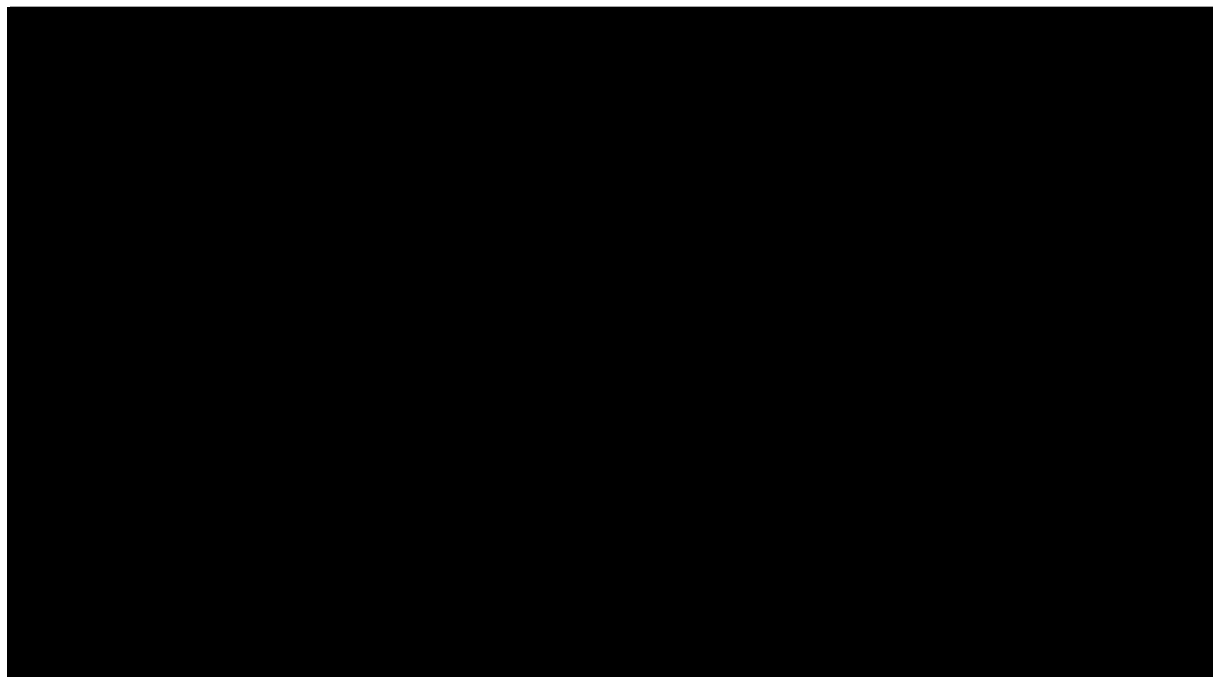


Wykres 7.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



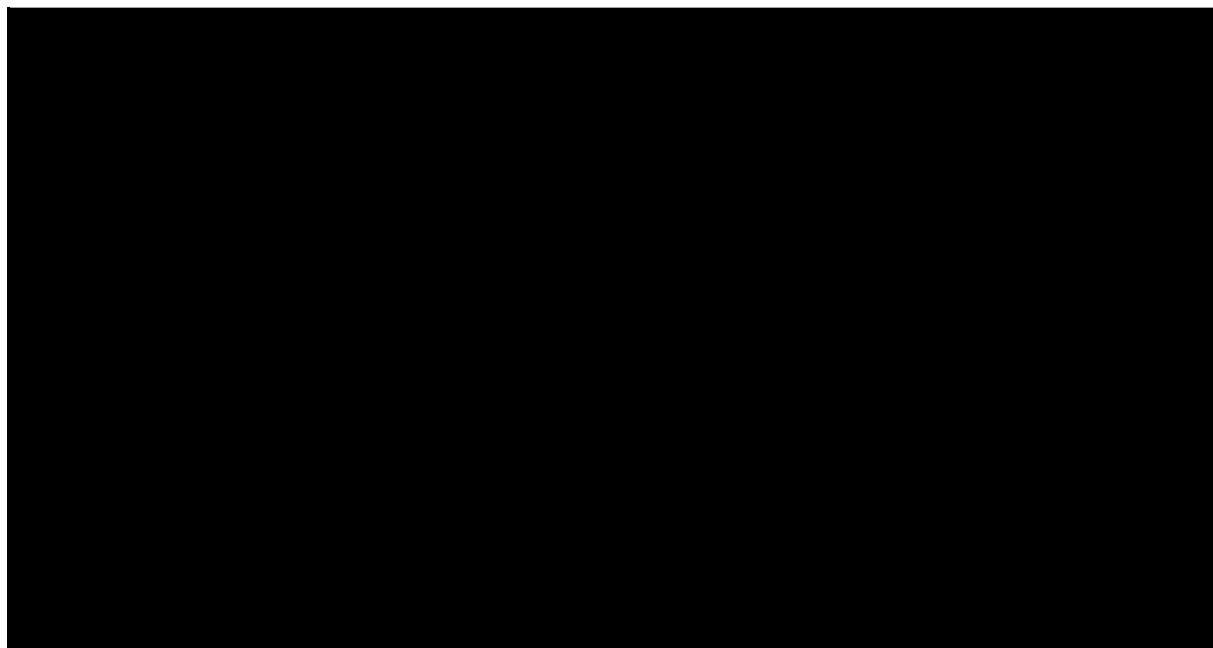
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – analogicznie do zaprezentowanej w rozdziale 5.1.2.1.1).

Wykres 9.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



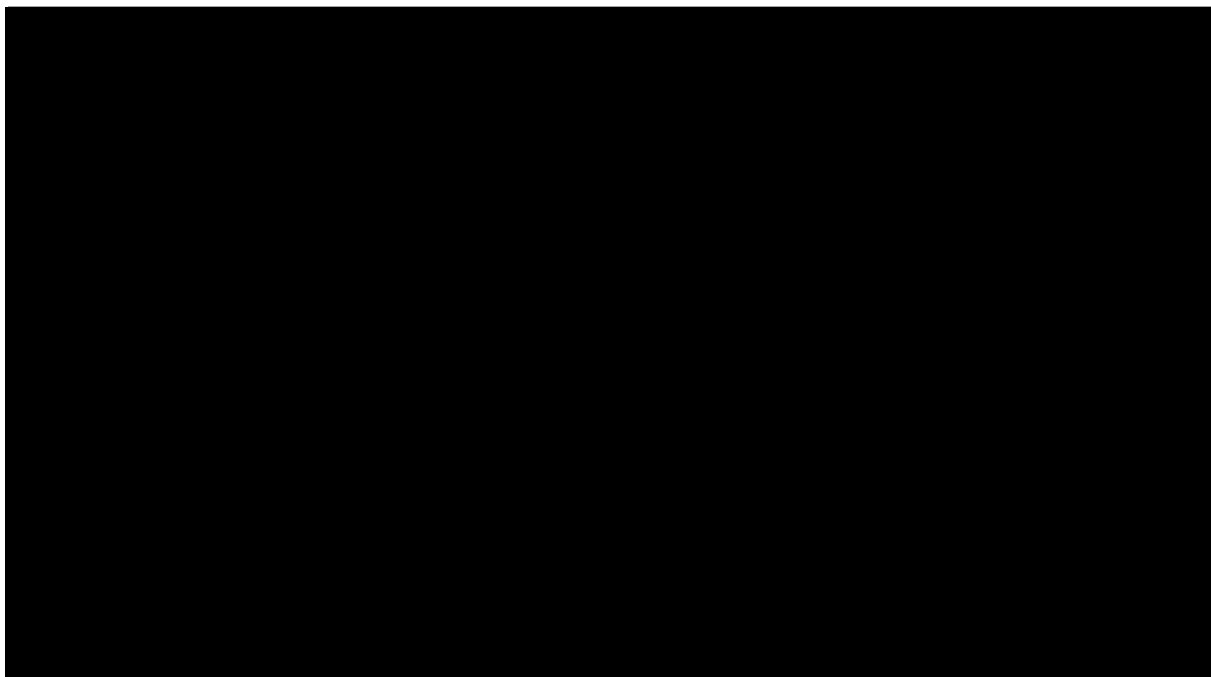
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – analogicznie do zaprezentowanej w rozdziale 5.1.2.1.1).

Wykres 10.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



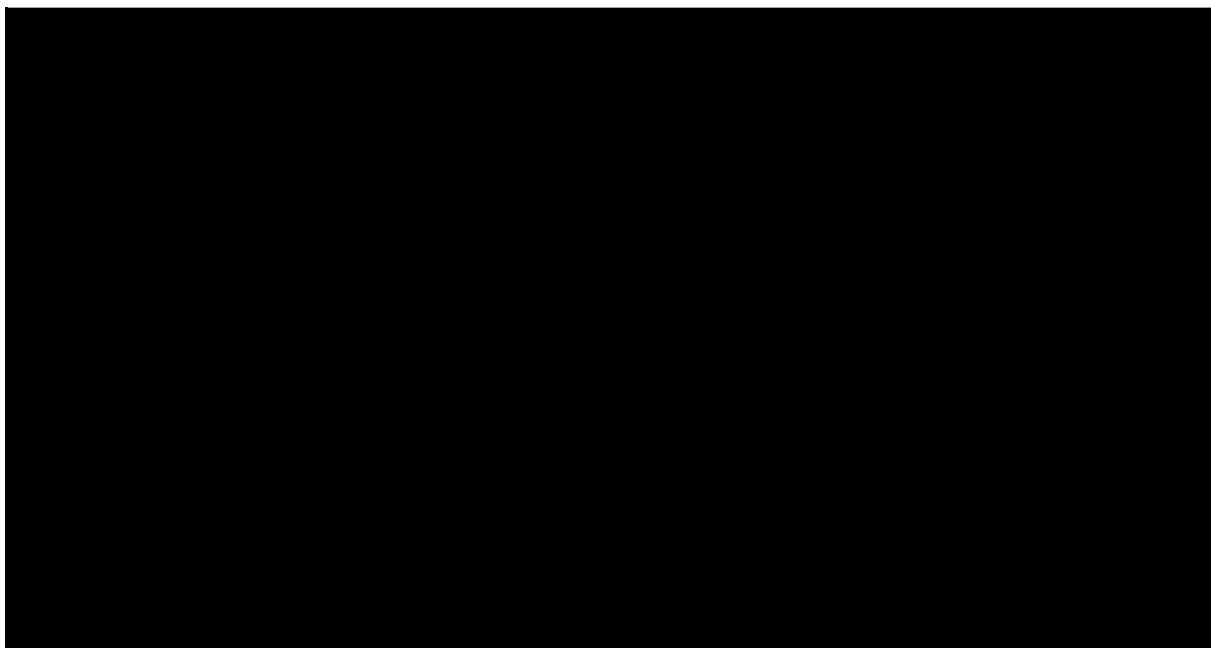
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 61).

Wykres 13.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



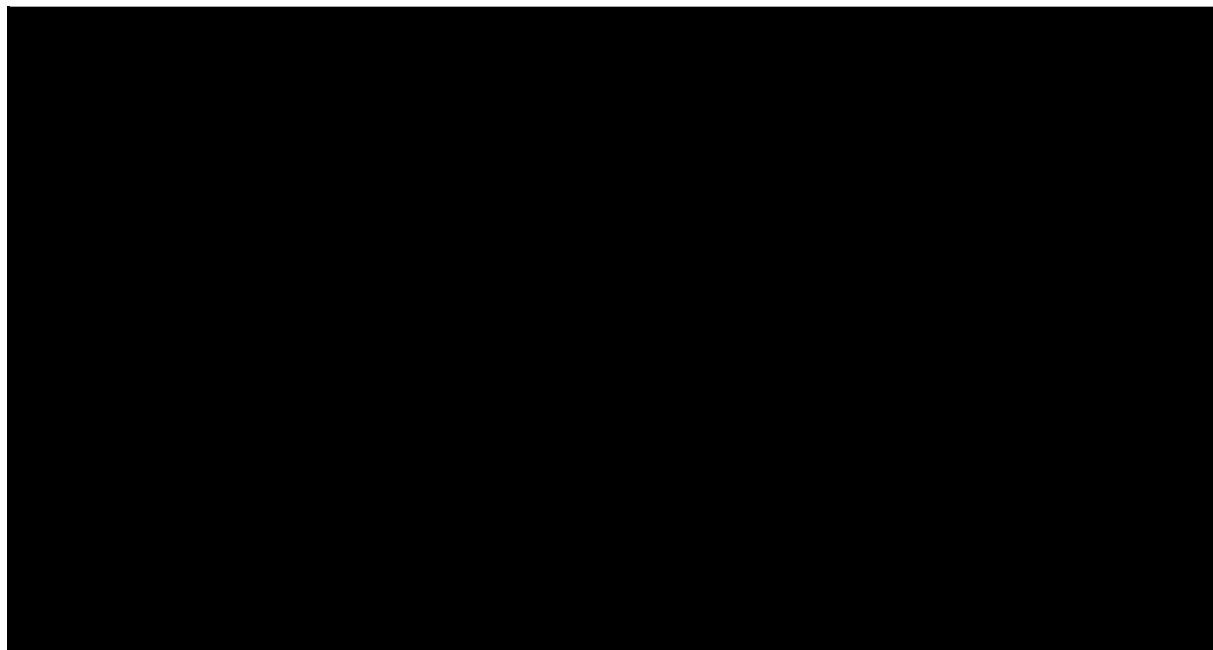
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – analogicznie do zaprezentowanej w rozdziale 5.1.2.1.1).

Wykres 14.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 63).

Wykres 16.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja MEC – porównanie bezpośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 64).

Tabela 64.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PAL vs OND	██████	██████	██████	██████

5.2. Populacja HEC

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w populacji osób przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego dla:

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

- o palonosetron i.v. w monoterapii vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana) w monoterapii,
- o palonosetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana) w terapii skojarzonej z deksametazonem.

Ze względu na ograniczenia analizy efektywności w porównaniach palonosetronu w monoterapii z ondansetronem w monoterapii są takie same, jak efektywności w terapii skojarzonej, dodatkowo koszt deksametazonu jest wliczony w koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii (pomijany), wyniki zarówno dla monoterapii jak i terapii skojarzonej będą zatem identyczne. Z tego względu zdecydowano, by wyniki porównań terapii skojarzonej i monoterapii zaprezentować wspólnie.

W następujących podrozdziałach, „palonosetron” oznacza zarówno „palonosetron w monoterapii”, jak i „palonosetron w terapii skojarzonej z deksametazonem” (przy jednoczesnym znaczeniu „ondansetron” odpowiednio „ondansetron w monoterapii” i „ondansetron w terapii skojarzonej z deksametazonem”).

5.2.1. Wyniki analizy deterministycznej

5.2.1.1. Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED] dla palonosetronu, [REDACTED] dla ondansetronu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a ondansetronem wynosi [REDACTED] (Tabela 65).

Tabela 65.
Wyniki oceny klinicznej – populacja HEC – porównanie bezpośrednie

Lek	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]
QALY – wartość średnia [CI95%]		
Wartości bezwzględne	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica względem palonosetronu	-	[REDACTED]

5.2.1.2. Wyniki oceny ekonomicznej

5.2.1.2.1. [REDACTED] (palonosetron i.v.)

[REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi [REDACTED] natomiast koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi [REDACTED]. Terapia palonosetronem [REDACTED] od terapii ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [REDACTED].

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczono inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR).

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – porównanie bezpośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt innych leków (zł)	██████████	██████████	██████████
Profilaktyka (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
ICUR (zł)			██████████
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)		██████	
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			██████████

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi ██████████ natomiast koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi ██████████. Terapia palonosetronem ██████████ od terapii ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi ██████████.

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu ██████████ ██████████.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 67).

Tabela 69.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – porównanie bezpośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)			
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)			
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)			
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)			
Koszt innych leków (zł)			
Profilaktyka (zł)			
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)			
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)			
Koszty całkowite (zł)			
QALY			
ICUR (zł)			
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)			
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			

5.2.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

5.2.2.1. [REDACTED] (palonosetron i.v.)

[REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 70). [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 72.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Scenariusz podstawowy								
Wariant K1								
Wariant K2								
Wariant K3								
Wariant K4								
Wariant K5								
Wariant K6								
Wariant K7								
Wariant K8								
Wariant K9								
Wariant B1								
Wariant HEC1								
Wariant HEC2								
Wariant U1								
Wariant C1								

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 73).

Tabela 73.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Scenariusz podstawowy								

Scen.	Całkowite – palonosetron		Całkowite – ondansetron		Inkrementalne			
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR
Wariant K1								
Wariant K2								
Wariant K3								
Wariant K4								
Wariant K5								
Wariant K6								
Wariant K7								
Wariant K8								
Wariant K9								
Wariant B1								
Wariant HEC1								
Wariant HEC2								
Wariant U1								
Wariant C1								

5.2.3. Analiza PSA

5.2.3.1. [REDACTED] (palonosetron i.v.)

[REDACTED]

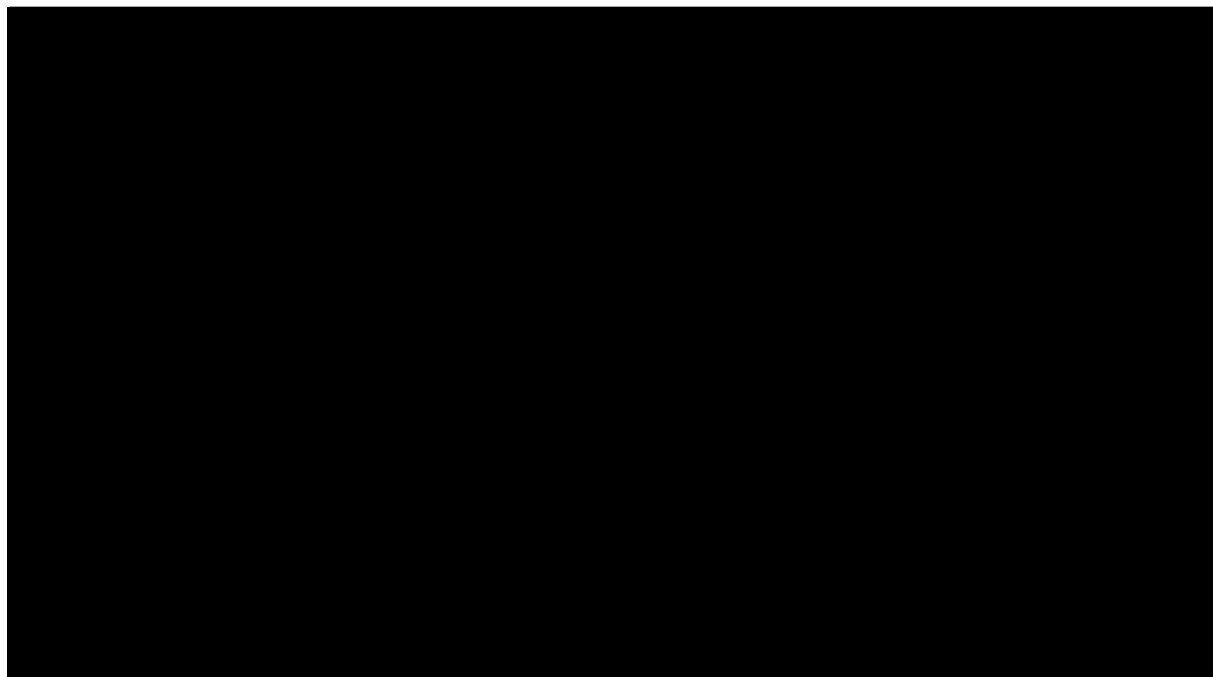
Perspektywa płatnika publicznego

Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 17.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – porównanie bezpośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem.

Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności palonosetronu w porównaniu z ondansetronem ma miejsce dla progu opłacalności [redacted]

[redacted]

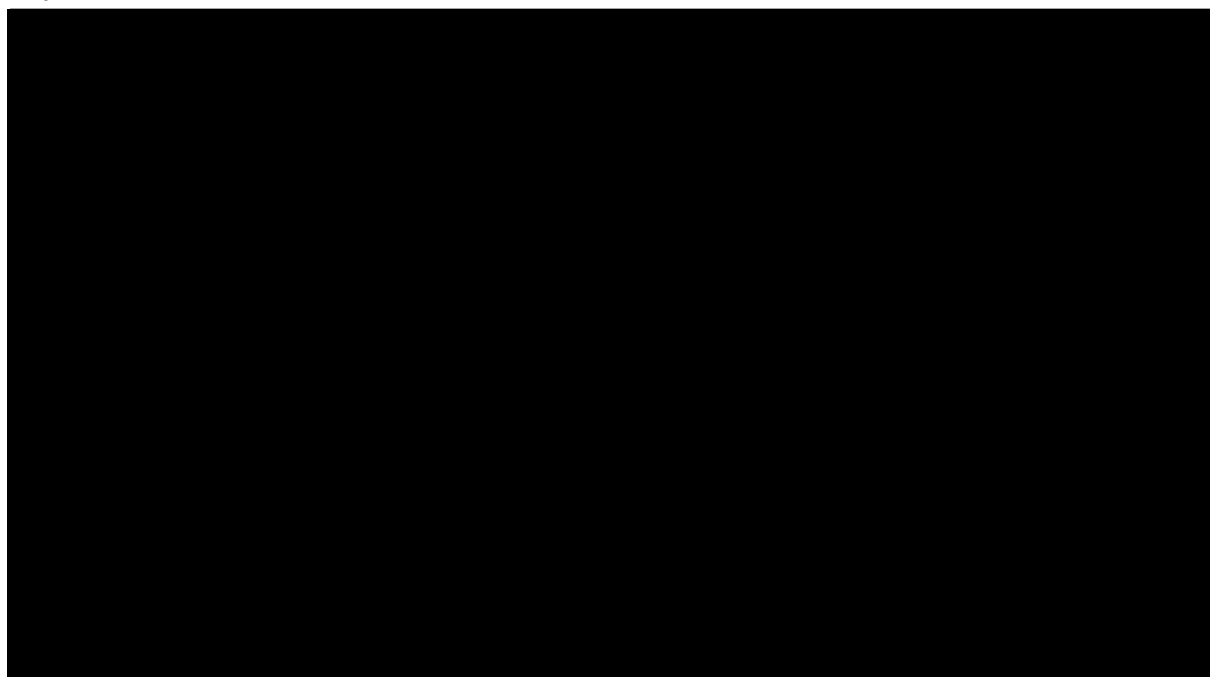
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 19.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – porównanie bezpośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem.

Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności palonosetronu w porównaniu z ondansetronem ma miejsce dla progu opłacalności [redacted]

[redacted]

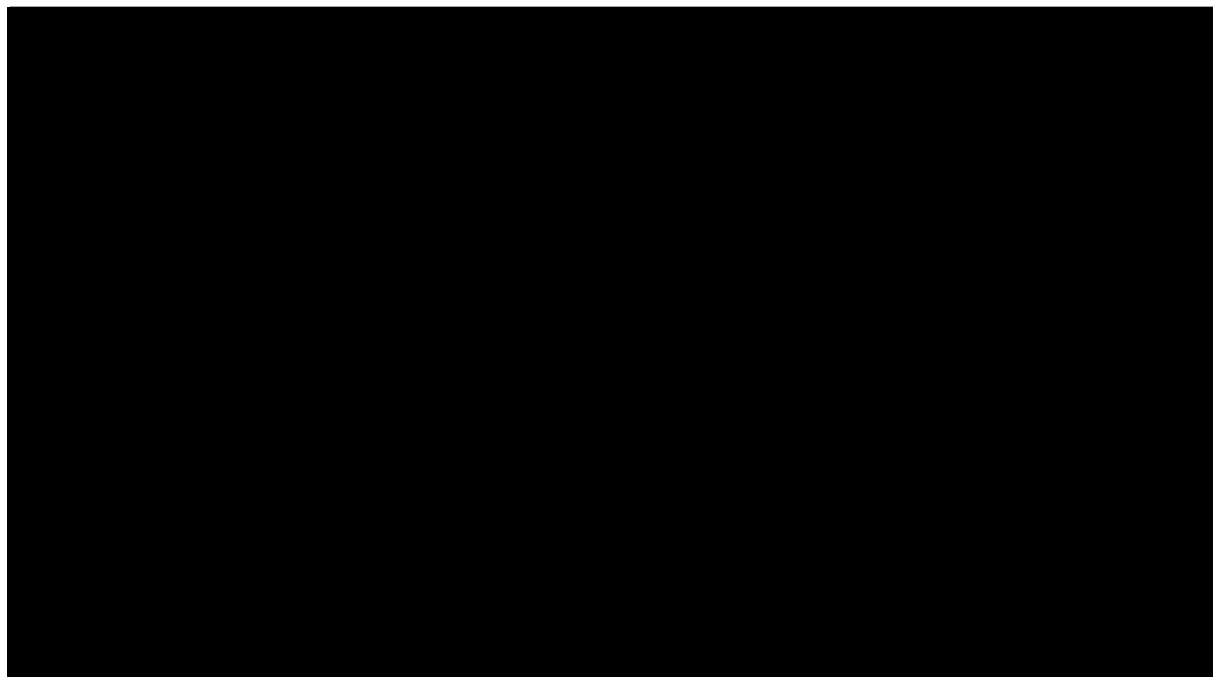
[redacted]

[redacted]

[redacted]

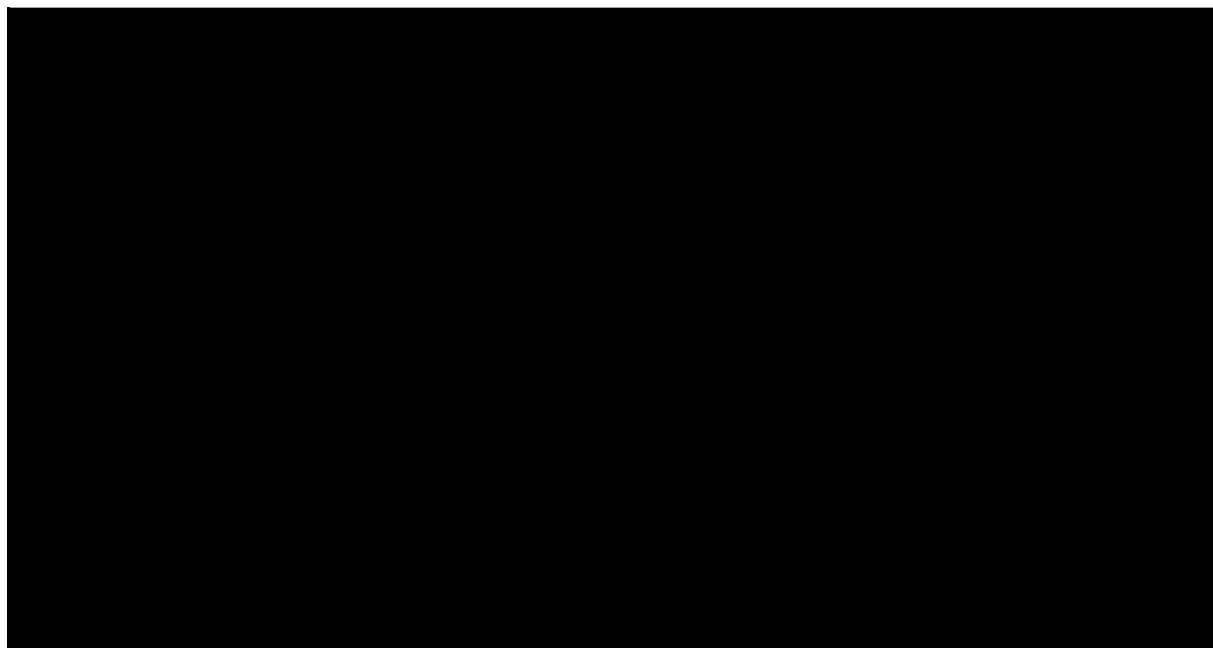
[redacted]

Wykres 21.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – porównanie bezpośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – analogicznie do zaprezentowanej w rozdziale 5.2.3.1.1).

Wykres 22.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – porównanie bezpośrednie



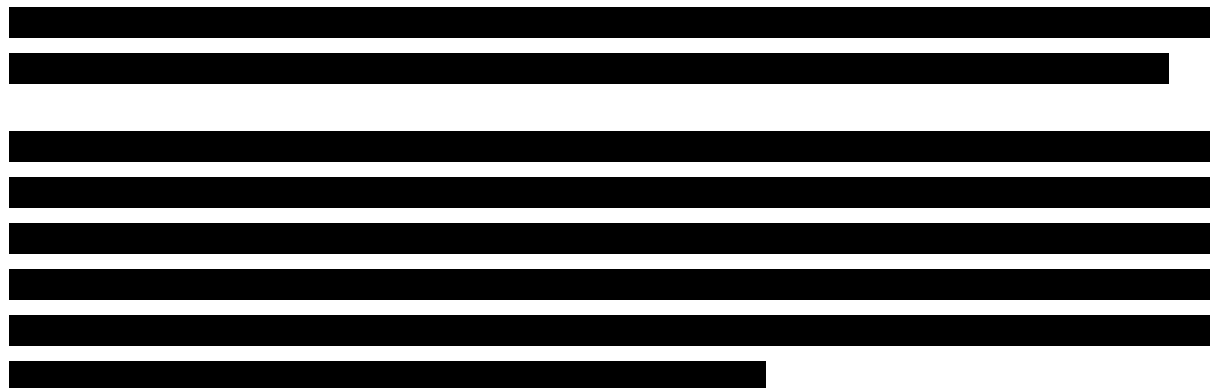
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 76).

Tabela 76.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – porównanie bezpośrednie

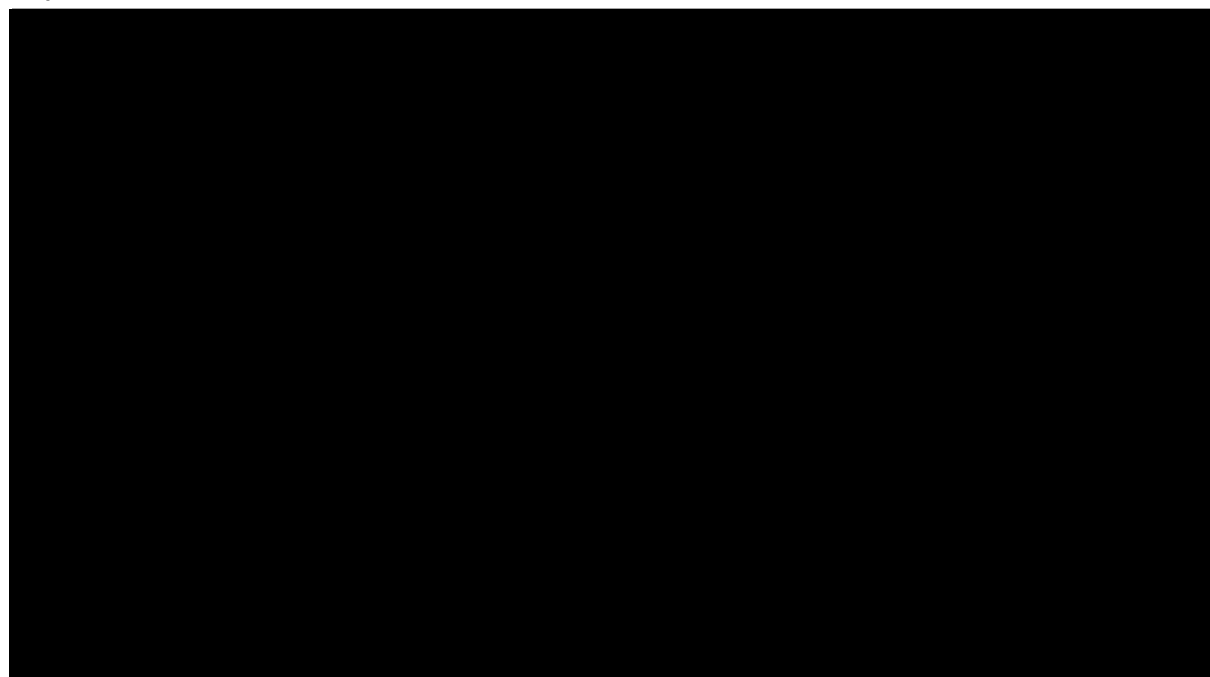
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PAL vs OND	██████	██████	██████	██████

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że ██████████

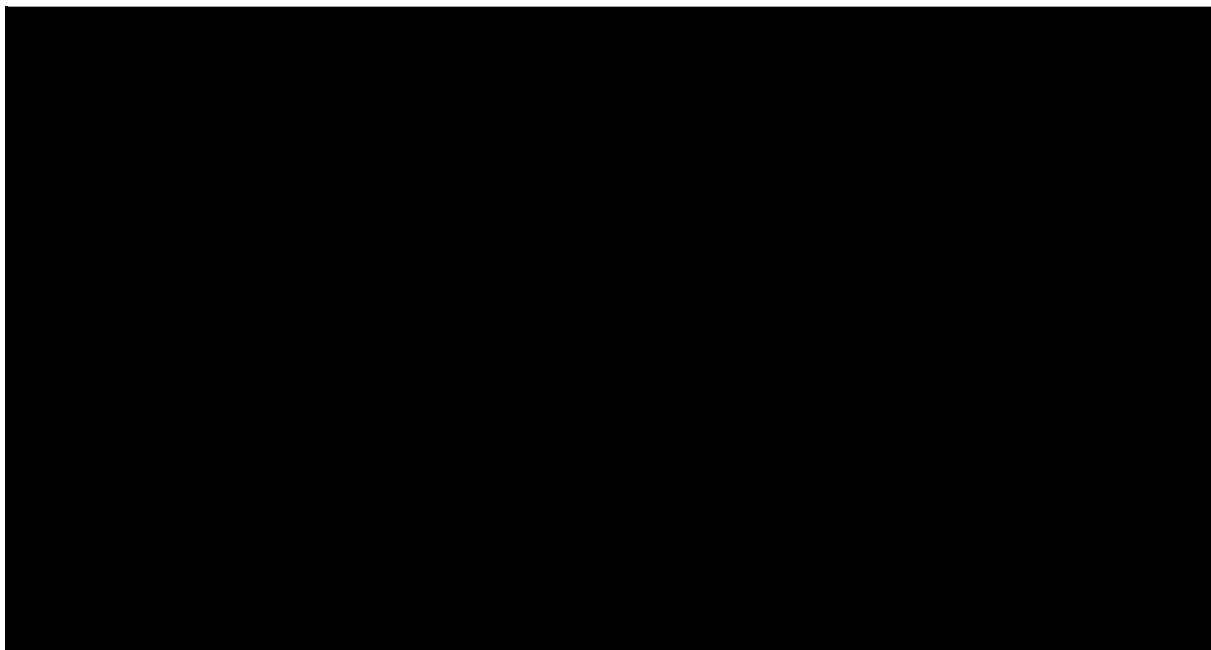


Wykres 23.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – porównanie bezpośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – analogicznie do zaprezentowanej w rozdziale 5.2.3.1.1).

Wykres 24.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – porównanie bezpośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 77).

Tabela 77.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – porównanie bezpośrednie

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PAL vs OND	■	■	■	■

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

W celu porównania wyników modelu skonstruowanego na potrzeby niniejszej analizy z wynikami innych modeli dotyczących tego samego problemu zdrowotnego przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (opisany szczegółowo w aneksie – rozdz.14.3.2). W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono pozycji spełniających wymogi zawarte w § 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów, jakie muszą spełniać analizy [41].

Wyniki niniejszej analizy nie sposób było porównać z rezultatami żadnego spośród odnalezionych modeli ekonomicznych, ze względu na rozbieżności w strukturze modelu oraz niejednakowy horyzont czasowy. Poniżej przedstawiono poglądowo wyniki zamieszczone w abstrakcie konferencyjnym Rely 2009 [56] pomimo węższej populacji docelowej niż uwzględniona w niniejszej analizie (zgodność interwencji oraz horyzontu czasowego analiz).

Model opisany w abstrakcie konferencyjnym Rely 2009 [56] został opracowany w celu porównania kosztów oraz efektywności palonosetronu z ondansetronem w zapobieganiu nudnościom i wymiotom spowodowanym chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Model Rely 2009 [56] został zaprojektowany w postaci drzewa decyzyjnego. Założono 5-dniowy horyzont czasowy. Populacja analizy Rely 2009 [56] jest węższa niż populacja niniejszego modelu (zgodnie z § 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów, jakie muszą spełniać analizy [41] odnalezione analizy ekonomiczne powinny obejmować populację identyczną lub szerszą niż wskazana we wniosku). Mimo to poniżej przedstawiono poglądowo wyniki analizy, z uwagi zgodność innych parametrów, w tym horyzontu czasowego oraz interwencji.

Różnice w odsetku pacjentów uzyskujących kompletną odpowiedź (brak wymiotów i brak leczenia ratunkowego) uzyskane w badaniu Rely 2009 [56] oraz niniejszej analizie [redacted].

Zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 78.
Wyniki modelu Rely 2009 [56]

Parametr	Wyniki Rely 2009 [56]			Wyniki analizy			Uwagi
	PAL	OND	Różnica	PAL	OND	Różnica	
Kompletna odpowiedź	69%	49%	21%				

a) podane wartości stanowią minimum i maksimum z dni 1-5.
H2H – porównanie bezpośrednie

Wyniki dla dodatkowego komparatora zaprezentowane w aneksie analizy porównano z rezultatami publikacji Lordick 2007 [57].

Model Lordick 2007 [57] został zaprojektowany w postaci drzewa decyzyjnego. Analizę oparto o wyniki badania klinicznego aprepitantu oraz niemieckie dane kosztowe. Celem analizy było oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych aprepitantu w skojarzeniu z antagonistą receptora 5-HT₃ i deksametazonem w porównaniu do grupy kontrolnej (antagonista receptora 5-HT₃ w skojarzeniu z deksametazonem). Populację docelową analizy stanowili pacjenci otrzymujący wysokoemetogenną chemioterapię. Stany modelu obejmowały kompletną ochronę (brak wymiotów, brak leczenia ratunkowego oraz nudności <25 mm mierzone za pomocą 100 mm skali VAS), całkowitą odpowiedź (brak wymiotów, brak leczenia ratunkowego oraz nudności ≥25 mm mierzone za pomocą 100 mm skali VAS), niepełną odpowiedź (wystąpienie wymiotów lub leczenie ratunkowe). Obliczenia modelu Lordick 2007 [57] zostały przeprowadzone w 5-dniowym horyzoncie czasowym (podział na fazę ostrą (1 dzień) i fazę późną (2-5 dzień)).

Tabela 79.
Wyniki modelu Lordick 2007 [57]

Parametr	Wyniki Lordick 2007 [57]		Wyniki analizy ^a		
	APR+5-HT3 RA +DEX	5-HT3 RA +DEX	PAL	OND	OND+APR
Kompletna odpowiedź	67,5%	47,5%			
QALY	0,0097	0,0080			

a) Uwzględnione wyniki porównania pośredniego.
b) Podane wartości stanowią minimum i maksimum z dni 1-5.

6.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed) pod kątem badań obserwacyjnych ukierunkowanych na ocenę występowania nudności i wymiotów u osób poddanych chemioterapii. Odnaleziono 9 badań. Cztery z wymienionych badań obejmowały populację ponad 1000 osób i pozwalały na ocenę skuteczności PAL względem innych 5-HT₃ RA: Hatoum 2012 [39], Lin 2012 [38], Balu 2011 [58], Schwartzberg 2011 [59]. Pozostałe 5 spośród odnalezionych badań (Bloechl-Daum 2006 [60], Fabi 2003 [61], Glaus 2004 [62], Hilarius 2012 [63], Molassiotis 2008 [64]) pozwalały na ocenę występowania nudności i wymiotów w ogólnej populacji pacjentów poddanych chemioterapii, przy czym badanie Molassiotis 2008 [65] odrzucono z powodu zbyt małej liczebności próby (łączna liczba pacjentów z HEC i MEC < 100).

Wyniki badania Hatoum 2012 [39] oraz Lin 2012 [38] uwzględniono w ramach wariantów analizy wrażliwości niniejszego modelu, wobec czego nie zostały one ponownie opisane w ramach walidacji.

Balu 2011

Celem retrospektywnego badania Balu 2011 [58] było określenie prawdopodobieństwa niekontrolowanych epizodów CINV u pacjentów otrzymujących chemioterapię niezależnie od jej potencjału emetogennego. Dodatkowo w badaniu przeprowadzono analizę dla podgrupy MEC/HEC. Zidentyfikowano łącznie 9144 pacjentów, w tym 31,3% stosujących HEC i 40,2% otrzymujących MEC. Spośród 6418 pacjentów z podgrupy HEC/MEC, w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej stosowano PAL u 1522 osób (23,7%). U pozostałych stosowano profilaktykę opartą na podaniu jednego z 5-HT₃ RA I generacji. Nadmienić należy, że w grupie PAL większy odsetek pacjentów otrzymywał HEC (50,5%), niż w grupie otrzymującej 5-HT₃ RA I generacji (41,5%). W modelu regresji wieloczynnikowej wykazano spadek prawdopodobieństwa wystąpienia CINV (definiowanego w oparciu o wystąpienie jednego z dwóch kryteriów: konieczność hospitalizacji albo wizyty na oddziale ratunkowym lub konieczność zastosowania leczenia ratunkowego) o 12,5% w grupie otrzymującej PAL. Zestawienie wartości raportowanych w badaniu oraz wyników modelu zamieszczono w poniższej tabeli. Nadmienić należy, że przedstawione wartości można traktować jedynie poglądowo, z uwagi na kluczowe różnice metodyczne (odsetek zamieszczony w badaniu Balu 2011 jest wynikiem przeprowadzonej regresji wieloczynnikowej, podczas gdy wynik analizy pochodzi z modelu).

Tabela 80.
Wyniki badania Balu 2011 [58]

Parametr	Wynik badania Balu 2011 [58]	Wyniki analizy ^a
Różnica w częstości występowania CINV PAL vs 5-HT ₃ RA I generacji	12,5%	██████████ ^{bc}

a) Uwzględniono stany BO i LR.

b) Podane wartości stanowią minimum i maksimum z dni 1.-5.

c) Oparte o porównanie bezpośrednie

Schwartzberg 2011

Celem badania Schwartzberg 2011 [59] było określenie prawdopodobieństwa niekontrolowanych CINV u pacjentów otrzymujących jednodniową HEC i profilaktykę przeciwwymiotną obejmującą jednocześnie podanie APR (lub fosaprepitantu), 5-HT₃ RA i DEX. Przypadki CINV definiowano w oparciu o wystąpienie co najmniej jednego z kryteriów: zdiagnozowanie nudności lub/i wymiotów, konieczność nawadniania pacjenta (z wyłączeniem dnia CTH), konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (z wyłączeniem dnia CTH), podanie leku przeciwwymiotnego (z wyłączeniem dnia CTH). Analizę przeprowadzono w oparciu o bazę danych IMS LifeLink dla okresu od 1 stycznia 2006 r. do 30 czerwca 2010 r.

Zidentyfikowano łącznie 4552 pacjentów (9944 cykle), spośród których 3574 (78,5%) w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej otrzymało schemat złożony z APR, PAL i DEX, a pozostali analogiczną terapię opartą na podaniu jednego z 5-HT₃ RA I generacji. Stosowanie schematu z PAL w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV (17,5% vs 20,7% cykli, $p = 0,0010$). W modelu regresji wieloczynnikowej wykazano spadek prawdopodobieństwa wystąpienia CINV na cykl CTH po podaniu PAL względem grupy kontrolnej, wynoszący 17% ($p = 0,0042$).

Zaistniałe różnice pomiędzy wynikami modelu oraz wynikami badania Schwartzberg 2011 [59] mogą być spowodowane między innymi odmienną definicją epizodów CINV w badaniu i modelu, jak również różnicami metodycznymi: w badaniu podano wynik regresji wieloczynnikowej oraz częstość występowania epizodów CINV w przeliczeniu na liczbę cykli CHT, podczas gdy wyniki analizy pochodzą z modelu i są podane w przeliczeniu na pacjentów.

Tabela 81.
Wyniki badania Schwartzberg 2011 [59]

Parametr	Wynik badania Schwartzberg 2011[59]	Wyniki analizy ^b
Różnica w częstości występowania CINV PAL vs 5-HT ₃ RA I generacji	17% ^c	PAL vs. OND: ██████████ ^{ae} (██████████ ^{af})
Częstość występowania CINV PAL vs 5-HT ₃ RA I generacji (odsetek cykli) ^d	grupa PAL: 17,5% grupa 5-HT ₃ RA I generacji: 20,7%	PAL: ██████████ ^{ae} (██████████ ^{af}) OND: ██████████ ^a OND+APR: ██████████ ^{ae}
Częstość leczenia ratunkowego (odsetek cykli) ^d	grupa PAL: 35,1% grupa 5-HT ₃ RA I generacji: 35,3%	PAL: ██████████ (██████████ ^{af}) OND: ██████████ ^a OND+APR: ██████████ ^{ae}

a) ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Bloechl-Daum 2006

Badanie Bloechl-Daum 2006 [60] miało na celu porównanie wpływu na jakość życia występowania epizodów ostrych oraz późnych nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią. Analizie podlegały osoby poddane działaniu chemioterapii o wysokim lub średnim potencjale emetogennym. Wieloośrodkowe badanie (obejmujące 14 placówek) zostało przeprowadzone prospektywnie. Pacjenci raportowali epizody nudności i wymiotów w dzienniczku. Ocenie podlegało 298 chorych (67 HEC, 231 MEC), z czego 96,6% otrzymywało leki będące antagonistami receptora 5-HT₃, natomiast 77,7% otrzymało kortykosteroidy. 250 pacjentów (85,6%) otrzymywało profilaktykę wymiotów i nudności w fazie późnej. 71% pacjentów otrzymujących 5-HT₃ RA oraz 55% chorych otrzymujących kortykosteroidy otrzymywało wymienione substancje przez co najmniej 3 dni.

Stany modelu wykonanego na potrzeby niniejszej analizy nie pozwalają na wyodrębnienie pacjentów z nudnościami (niezależnie od wystąpienia wymiotów), w związku z czym w ramach walidacji porównano wyłącznie odsetek pacjentów, u których wystąpiły epizody wymiotów.

Szczegółowe wyniki badania Bloechl-Daum 2006 [60] w zestawieniu z wynikami modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 82.
Wyniki badania Bloechl-Daum 2006 [60] - wymioty

Dzień po chemioterapii	Odsetek pacjentów z wymiotami (Bloechl-Daum 2006) [60]			Wyniki analizy ^a		
	Wszyscy pacjenci	HEC	MEC	Wszyscy pacjenci	HEC	MEC
1	13,2%	11,9%	13,2%			
2	16,8%	27,6%	13,7%			
3	16,1%	32,8%	11,5%			
4	17,1%	24,1%	15,0%			
5	12,2%	25,9%	8,4%			
2-5 (faza późna)	32,5%	50,0%	27,9%	x	x	x

a) W oparciu o wyniki porównania bezpośredniego

Fabi 2003

Celem badania Fabi 2003 [61] była ocena jednolitości terapii stosowanych w profilaktyce późnych wymiotów spowodowanych chemioterapią we włoskich centrach onkologicznych. Badanie obserwacyjne, trwające od 30 czerwca do 15 lipca 1999 zostało zaprojektowane w sposób prospektywny. Pacjenci włączeni do badania mieli ukończone 18 lat i były w trakcie chemioterapii. Chorzy otrzymujący dodatkowo radioterapię, chemioterapię w wysokiej dawce, specjalne leczenie tygodniowe lub infuzję ciągłą przez okres 6 dni lub dłuższy, lub też pacjenci, którzy powtarzali cykl chemioterapii po 7 dniach, zostali wykluczeni z badania. Chorzy raportowali epizody nudności i wymiotów w dzienniczkach. Ocenie poddano 149 pacjentów (HEC:42, MEC: 72, LEC: 35).

Wspomniane badanie ukierunkowane było jednak na ocenę profilaktyki nudności i wymiotów w fazie późnej. W publikacji nie podano szczegółowego opisu metod profilaktyki CINV stosowanych u pacjentów. Różnice w podawanych lekach mogą mieć jednak znaczący wpływ na częstość występowania tego schorzenia. Dokładna ocena zaistniałych różnic jest dodatkowo utrudniona odmiennym sposobem raportowania wyników dla fazy późnej. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 83.
Wyniki badania Fabi 2003 [61]

Parametr	Odsetek pacjentów z wymiotami (Fabi 2003 [61])		Wyniki analizy ^a	
	HEC	MEC	HEC	MEC
I cykl chemioterapii				
Wymioty – faza ostra	9,5% (4/42)	15% (11/72)		
Wymioty – faza późna	18% (8/42)	15% (11/72)		
Nudności i wymioty – dzień 2	70,5%	bd (<64%)		
Nudności i wymioty – dzień 3	82%	64%		
Nudności i wymioty – dzień 4	70,5%	bd (<64%)		
Nudności i wymioty – dzień 5	65%	bd (<64%)		

Glaus 2004

Prospektywne badanie Glaus 2004 [62] miało na celu ocenę występowania nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie chorych. Do badania włączono 249 pacjentów otrzymujących pierwszy cykl chemioterapii o średnim lub wysokim potencjale emetogennym (odpowiednio około 22% i 76%). Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali

ondansetron (54%) lub tropisetron (42%). Ponadto 79% chorych otrzymywało deksametazon oraz 36% metoklopramid. Zestawienie wyników badania Glaus 2004 [62] zamieszczono w poniższych tabelach [REDACTED]. Prawdopodobnie jest to spowodowane istniejącymi różnicami w populacji, jak również w podawanych chemioterapeutykach oraz lekach przeciwwymiotnych. Dokładna ocena zaistniałych różnic jest dodatkowo utrudniona odmiennym sposobem raportowania wyników.

Tabela 84.
Wyniki badania Glaus 2004 [62] - wymioty

Dzień po chemioterapii	Wyniki badania Glaus 2004 [62]	Wyniki analizy ^a
Wymioty w fazie ostrej	13%	[REDACTED]
Wymioty w fazie późnej	38%	[REDACTED]

a) oparte na wynikach badania H2H

b) podane wartości stanowią minimum i maksimum z dni 2-5

Tabela 85.
Wyniki badania Glaus 2004 [62] – leczenie ratunkowe

Parametr	Wyniki badania Glaus 2004 [62]	Wyniki analizy
Konieczność leczenia ratunkowego	8,6% (21/243)	[REDACTED]
Konieczność leczenia ratunkowego w fazie późnej	7,0% (17/243)	[REDACTED]

Hilarius 2012

Badanie Hilarius 2012 [63] zostało zaprojektowane jako prospektywne badanie wieloośrodkowe przeprowadzone w 9 szpitalach w Holandii. Miało na celu m.in. ocenę częstości występowania nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią oraz ich wpływu na jakość życia chorych. Chorzy włączeni do badania poddawani byli leczeniu chemioterapią o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. Dane dla co najmniej jednego cyklu chemioterapii dostępne były dla 275 pacjentów, z których 101 (37%) leczonych było chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym, 140 (51%) – chemioterapią o średnim potencjale emetogennym zawierającym antracyklinę oraz 34 (12%) – chemioterapią o średnim potencjale emetogennym nie zawierającym antracykliny.

Zestawienie wyników badania oraz niniejszego modelu zamieszczono w poniższej tabeli. [REDACTED]

[REDACTED] Należy zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu Hilarius 2012 [63] więcej pacjentów z grupy otrzymującej MEC doświadczało epizodów wymiotów niż z grupy otrzymującej HEC. Autorzy badania tłumaczą ten fakt właśnie przez dobór leczenia przeciwwymiotnego (w grupie HEC pacjenci otrzymywali leki nowszej generacji).

Tabela 86.
Wyniki badania Hilarius 2012 [63]

Parametr	Wyniki badania Hilarius 2012 [63]			Wyniki analizy ^a		
	Wszyscy pacjenci	HEC	MEC	Wszyscy pacjenci	HEC	MEC
Wymioty w fazie ostrej						
I cykl chemioterapii (N=275)	12%	3%	Antracyklina: 19% Inna niż antracyklina: 8%			
II cykl chemioterapii (N=253)	9%	3%	Antracyklina: 13% Inna niż antracyklina: 13%			
III cykl chemioterapii (N=225)	9%	1%	Antracyklina: 14% Inna niż antracyklina: 8%			
Wymioty w fazie późnej						
I cykl chemioterapii (N=275)	23%	19%	Antracyklina: 26% Inna niż antracyklina: 19%			
II cykl chemioterapii (N=253)	15%	13%	Antracyklina: 16% Inna niż antracyklina: 16%			
III cykl chemioterapii (N=225)	20%	21%	Antracyklina: 17% Inna niż antracyklina: 35%			

[Redacted text]

7. PODSUMOWANIE

Porównanie bezpośrednie – populacja MEC

Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED] dla palonosetronu oraz [REDACTED] dla ondansetronu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a ondansetronem wynosi [REDACTED].

Wyniki oceny ekonomicznej

PALONOSETRON W PODANIU DOUSTNYM ([REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED] [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

[REDACTED]

Zmiana żadnego z parametrów w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości nie powoduje zmian we wnioskowaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED].

Wnioski z jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED].

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED].

Wnioski z jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED] W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski z jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

PALONOSETRON W PODANIU DOŻYLNYM ([REDACTED])
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski z jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie bezpośrednie – populacja HEC

Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED] dla palonosetronu, [REDACTED] dla ondansetronu. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a ondansetronem wynosi [REDACTED].

Wyniki oceny ekonomicznej

PALONOSETRON W PODANIU DOŻYLNYM ([REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [REDACTED]

[REDACTED] W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED]

[Redacted content]

8. WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. OGRANICZENIA

- W ramach analizy klinicznej dla populacji MEC odnaleziono badanie RCT dotyczące PAL i OND stosowanych jedynie w monoterapii. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto identyczną skuteczność dla terapii skojarzonej z deksametazonem (zarówno dla palonosetronu, jak i ondansetronu), jak w przypadku monoterapii dla kolejnych cykli terapii. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano dane dotyczące populacji mieszanej pod względem przyjmowania kortykosteroidów uzyskane z badań obserwacyjnych. Jest to podejście konserwatywne z punktu widzenia efektywności klinicznej obydwu leków, a jednocześnie nie wpływa na koszty.
- W ramach analizy dla populacji HEC klinicznej odnaleziono jedynie badanie RCT dane dotyczące efektywności terapii skojarzonej z kortykosteroidami. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto identyczną skuteczność dla monoterapii (zarówno dla palonosetronu lub ondansetronu), jak w przypadku terapii skojarzonej z deksametazonem (odpowiednio). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano dane dotyczące populacji mieszanej pod względem przyjmowania kortykosteroidów uzyskane z badania RCT oraz z badań obserwacyjnych.
- Z powodu braku badań RCT porównujących palonosetron p.o. z komparatorami, w oparciu o wyniki i wnioski analizy klinicznej przyjęto taką samą skuteczność palonosetronu w podaniu doustnym, jak w przypadku palonosetronu w podaniu dożylnym, gdyż we włączonym do analizy klinicznej badaniu RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy palonosetronem p.o. oraz palonosetronem i.v.
- Schematy postępowania w Polsce w celu profilaktyki CINV nie są jednoznacznie określone. Przyjęta w niniejszej analizie ścieżka leczenia została opracowana w oparciu o zalecenia PUO, konsultacje ze specjalistą [REDAKTOWANE]. W ramach analizy wrażliwości testowano różne warianty postępowania z pacjentem. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- Efektywność profilaktyki ondansetronem (podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem) oszacowano w oparciu o badania RCT, w których OND podawano dożylnie w dawce 32 mg (dawka wycofana z obrotu ze względów bezpieczeństwa). W ramach głównego scenariusza analizy zastosowano dawki na poziomie [REDAKTOWANE] dla populacji MEC i [REDAKTOWANE] dla populacji HEC (zgodnie z zaleceniami [REDAKTOWANE]) – [REDAKTOWANE]. Z powodu braku stosownych danych, efekty zdrowotne dla OND w formie doustnej przyjęto na poziomie efektywności OND w formie dożylnej.
- W przypadku profilaktyki w skojarzeniu z deksametazonem nie uwzględniono kosztów deksametazonu w dniu podania chemioterapii, ze względu na fakt, że nie stanowi on kosztu różniącego. W przypadku podania deksametazonu w formie dożylnej (wskazany w skojarzeniu

z ondansetronem i palonosetronem) koszt leku wliczany jest w koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii, gdyż podawany jest on wyłącznie w leczeniu szpitalnym i nie znajduje się w wykazie leków refundowanych.

- [REDACTED]
[REDACTED] Wartości tych parametrów testowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości przyjmując wartości skrajne (100% podania dożylnego oraz 100% podania doustnego).
- Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oszacowano w oparciu o badanie przeprowadzone w populacji kobiet z rakiem jajowodu lub otrzewnej. Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów obojga płci z dowolnym typem nowotworu. Niemniej jednak przyjęte wartości oparto na najlepszych odnalezionych danych źródłowych.
- Jednym z czynników ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów związanych z chemioterapią jest wystąpienie CINV w czasie poprzedniego cyklu chemioterapii, co może mieć wpływ na dawkowanie leków przeciwwymiotnych.

[REDACTED] (wartości te testowano w ramach analizy wrażliwości). Założono, iż podawanie OND jest kontynuowane u części pacjentów do piątej doby po podaniu CTH, nie różnicując równocześnie poszczególnych schematów pod względem skuteczności.

W ramach analizy przetestowano różnego rodzaju schematy podawania leków (zarówno w leczeniu zamkniętym jak i otwartym, formy doustne i dożylnie, oraz pacjentów bez/z profilaktyką późną lub bez/z leczeniem ratunkowym, bez/z terapią kortykosteroidami). Na podstawie uzyskanych wyników analiz wykazano, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach głównego scenariusz analizy w porównaniu palonosetronu z ondansetronem wykorzystano dane pochodzące z porównania bezpośredniego – badań head to head. Dodatkowo przeprowadzono analizę dla tego porównania w populacji HEC uwzględniającą wyniki metaanalizy MTC przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej [REDACTED] 2013 (wyniki w aneksie – rozdz. 14.4 i 14.5).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Podkreślić należy jednakże, że wyniki te są mniej wiarygodne ze względu na charakter włączonych badań – heterogeniczność populacji – włączano pacjentów z różnymi typami nowotworów. W związku z powyższym podkreślić należy, że wyniki oparte na porównaniu bezpośrednim mają charakter konserwatywny, co potwierdzają także dane dotyczące efektywności praktycznej.

11. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. Krzakowski M, Dziadziuszko R, Fijuth J, i in. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r.* Tom I. Gdańsk 2011.
3. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, i in. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011; 29(31):4189–4198.
4. Laszlo J. Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. *Drugs.* 1983; 25 Suppl 1:1–7.
5. Laszlo J. Treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy. *Cancer treatment reviews.* 1982; 9 Suppl B:3–9.
6. Wilcox PM, Fetting JH, Nettesheim KM, i in. Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer treatment reports.* 1982; 66(8):1601–1604.
7. Borison HL, McCarthy LE. Neuropharmacology of chemotherapy-induced emesis. *Drugs.* 1983; 25 Suppl 1:8–17.
8. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *The New England Journal of Medicine.* 1993; 329(24):1790–1796.
9. Łuczak J, Leppert W. Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkologia.* 2003; 7(7):504–527.
10. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna.* Warszawa 2006.
11. Palacios JM, Wamsley JK, Kuhar MJ. The distribution of histamine H1-receptors in the rat brain: an autoradiographic study. *Neuroscience.* 1981; 6(1):15–37.
12. Wamsley JK, Lewis MS, Young WS 3rd, i in. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brainstem. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience.* 1981; 1(2):176–191.
13. Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, i in. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 1990; 68(2):325–345.
14. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna.* Warszawa 2006.
15. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz stany zapalne błon śluzowych.* Warszawa 2001.
16. Wytyczne NCCN 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (14.2.2013).
17. Wytyczne MASCC/ESMO 2011. http://data.memberclicks.com/site/mascc/MASCC_Guidelines_English_2011.pdf (26.4.2012).
18. Rojas C, Li Y, Zhang J, i in. The antiemetic 5-HT3 receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2010; 335(2):362–368.
19. Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R. Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. *The New England journal of medicine.* 1983; 309(13):796.
20. WHOCC - ATC/DDD Index. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (20.4.2012).
21. ChPL Aloxi (palonosetron). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000563/WC500024259.pdf (19.4.2012).
22. Aloxi. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000563/WC500024258.pdf (27.4.2012).
23. DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.15 (ogłoszony 12 kwietnia 2013 r.). Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf (25.4.2013).
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013

- r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31579> (15.3.2013).
25. Jaros P, Werens E, Niemczyk-Szechowska P, i in. Analiza problemu decyzyjnego. Palonosetron (Aloxi®) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. HTA Consulting.
 26. ChPL Zofran (ondansetron) roztwór do wstrzykiwań (tymczasowa ChPL wydana w związku z zakończeniem procedury Urgent Safety Restriction z 31.07.2012 - 01.08.2012).
 27. ChPL Zofran (ondansetron) tabletki. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-10-04_Zofran_tabletki%20_4mg_ChPL_28.09.2011.pdf (26.2.2013).
 28. ChPL Zofran (ondansetron) syrop. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14_Zofran_syrop_ChPL_03.03.2012.pdf (26.2.2013).
 29. ChPL Zofran Zydys (ondansetron) liofilizat doustny. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14_Zofran_Zydys_ChPL_03.03.2012.pdf (26.2.2013).
 30. ChPL Ondansetron Bluefish 4 mg. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/3009132> (26.2.2013).
 31. ChPL Ondansetron Bluefish 8 mg. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/3009133> (26.2.2013).
 32. ChPL Zofran (ondansetron) czopki. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-03-14_Zofran_czopki_ChPL_03.03.2012.pdf (26.2.2013).
 33. URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ondansetron (Zofran i preparaty generyczne) powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT - nowe ograniczenia dotyczące dawkowania leku podawanego dożylnie. Sierpień 2012 r. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3478/original/Zofran-Komunikat_do_fachowych_pracownik_w_ochrony_zdrowia.pdf?1344949637 (15.11.2012).
 34. Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, i in. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013; 21(5):1453–1460.
 35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (25.4.2013).
 36. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, i in. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003; 14(10):1570–1577.
 37. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, i in. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; 17(9):1441–1449.
 38. Lin S-J, Hatoum HT, Buchner D, i in. Impact of 5-HT3 receptor antagonists on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a retrospective cohort study. *BMC health services research*. 2012; 12:215.
 39. Hatoum HT, Lin S-J, Buchner D, i in. Comparative clinical effectiveness of various 5-HT3 RA antiemetic regimens on chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with hospital and emergency department visits in real world practice. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(5):941–949.
 40. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, i in. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2005; 13(4):219–227.
 41. Grunberg SM, Boutin N, Ireland A, i in. Impact of nausea/vomiting on quality of life as a visual analogue scale-derived utility score. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 1996; 4(6):435–439.
 42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=031579> (14.3.2013).
 43. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=0&ma=031839> (29.4.2013).

44. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3> (14.3.2013).
45. Informator o umowach - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (17.4.2013).
46. Zarządzenie nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910> (20.3.2013).
47. Zarządzenie nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5327> (15.3.2013).
48. Indeks leków - Medycyna Praktyczna. <http://indeks.mp.pl/> (20.3.2013).
49. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13488_PLK_HTML.htm (7.1.2013).
50. Celio L, Frustaci S, Denaro A, i in. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011; 19(8):1217–1225.
51. Börjeson S, Hursti TJ, Peterson C, i in. Similarities and differences in assessing nausea on a verbal category scale and a visual analogue scale. *Cancer nursing*. 1997; 20(4):260–266.
52. Franic DM, Pathak DS, Gafni A. Are health states «timeless»? A case study of an acute condition: post-chemotherapy nausea and vomiting. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2003; 9(1):69–82.
53. Grunberg SM, Srivastava A, Grunberg KJ, i in. Intensity of chemotherapy-induced emesis and overall survival as determinants of a global utility score. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2002; 10(8):624–629.
54. Lachaine J, Yelle L, Kaizer L, i in. Chemotherapy-induced emesis: quality of life and economic impact in the context of current practice in Canada. *Supportive cancer therapy*. 2005; 2(3):181–187.
55. Shingler SL, Swinburn P, Lloyd A, i in. Elicitation of health state utilities in soft tissue sarcoma. *Quality of Life Research*. 1–10.
56. Rely K, Alexandre P, Escudero G. Cost-effectiveness of palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy. *ISPOR 2nd Latin America Conference; 10-12.09.2009; Rio de Janeiro, Brazil*. Kod prezentacji: PCN22.
57. Lordick F, Ehlken B, Ihbe-Heffinger A, i in. Health outcomes and cost-effectiveness of aprepitant in outpatients receiving antiemetic prophylaxis for highly emetogenic chemotherapy in Germany. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2007; 43(2):299–307.
58. Balu S, Buchner D, Craver C, i in. Palonosetron versus other 5-HT(3) receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer on chemotherapy in a hospital outpatient setting. *Clinical therapeutics*. 2011; 33(4):443–455.
59. Schwartzberg L, Szabo S, Gilmore J, i in. Likelihood of a subsequent chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) event in patients receiving low, moderately or highly emetogenic chemotherapy (LEC/MEC/HEC). *Current medical research and opinion*. 2011; 27(4):837–845.
60. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, i in. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(27):4472–4478.
61. Fabi A, Barduagni M, Lauro S, i in. Is delayed chemotherapy-induced emesis well managed in oncological clinical practice? An observational study. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2003; 11(3):156–161.
62. Glaus A, Knipping C, Morant R, i in. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2004; 12(10):708–715.
63. Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, i in. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(1):107–117.
64. Molassiotis A, Saunders MP, Valle J, i in. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2008; 16(2):201–208.
65. Molassiotis A, Saunders MP, Valle J, i in. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2008; 16(2):201–208.

66. Beusterien KM, Davies J, Leach M, i in. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes*. 2010; 8:50.
67. Curran D, Pozzo C, Zaluski J, i in. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2009; 18(7):853–861.
68. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, i in. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecologic oncology*. 2009; 113(2):216–220.
69. Kuenstner S, Langelotz C, Budach V, i in. The comparability of quality of life scores. a multitrait multimethod analysis of the EORTC QLQ-C30, SF-36 and FLIC questionnaires. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2002; 38(3):339–348.
70. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, i in. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer*. 2006; 95(6):683–690.
71. Maric DM, Jovanovic DM, Golubicic IV, i in. Psychological well-being in advanced NSCLC patients in Serbia: impact of sociodemographic and clinical factors. *Neoplasma*. 2010; 57(1):1–7.
72. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, i in. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2008; 6:84.
73. Yeo W, Mo FKF, Suen JJS, i in. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2009; 113(3):529–535.
74. Annemans L, Strens D, Lox E, i in. Cost-effectiveness analysis of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Belgium. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2008; 16(8):905–915.
75. Asukai Y, Valladares A, Camps C, i in. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: results for the non-squamous histology population. *BMC cancer*. 2010; 10:26.
76. Avritscher EBC, Shih Y-CT, Sun CC, i in. Cost-utility analysis of palonosetron-based therapy in preventing emesis among breast cancer patients. *The journal of supportive oncology*. 2010; 8(6):242–251.
77. Moore S, Tumej J, Wojtanowski S, i in. Cost-effectiveness of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007; 10(1):23–31.
78. Stein K, Sugar C, Velikova G, i in. Putting the «Q» in quality adjusted life years (QALYs) for advanced ovarian cancer - An approach using data clustering methods and the internet. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2007; 43(1):104–113.
79. Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, i in. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecologic oncology*. 2002; 87(1):118–128.
80. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp (18.3.2013).
81. Agencja Oceny Technologii Medycznych. <http://www.aotm.gov.pl/> (18.3.2013).
82. Cost-Effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (18.3.2013).
83. Centre for Reviews and Dissemination. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (18.3.2013).
84. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (18.3.2013).
85. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (18.3.2013).
86. Department of Health and Ageing - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (18.3.2013).
87. Zbrozek AS, Cantor SB, Cardenas MP, i in. Pharmacoeconomic analysis of ondansetron versus metoclopramide for cisplatin-induced nausea and vomiting. *American journal of hospital pharmacy*. 1994; 51(12):1555–1563.

12. SPIS ELEMENTÓW

Tabela 1.	Intensywność nudności wg kryteriów WHO [2].....	15
Tabela 2.	Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [2]	15
Tabela 3.	Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [2]	16
Tabela 4.	Zasady dotyczące postępowania ratunkowego po niepowodzeniu terapii profilaktycznej [2]	17
Tabela 5.	Źródła danych dotyczących efektów zdrowotnych u pacjentów otrzymujących MEC lub HEC zastosowanych w analizie	30
Tabela 6.	Źródła danych dotyczących poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie	32
Tabela 7.	Scenariusze testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości	34
Tabela 8.	Sposób kalkulacji wystąpienia poszczególnych zdarzeń uwzględnionych w modelu	39
Tabela 9.	Dane dotyczące efektywności leków dla MEC – dane szczegółowe [niepublikowane] z badania Gralla 2003 [36].....	40
Tabela 10.	Bazowe prawdopodobieństwo na podstawie danych dla OND – MEC – dane szczegółowe [niepublikowane] z badania Gralla 2003 [36].....	40
Tabela 11.	Ilorazy szans dla porównania PAL i.v.* vs OND i.v. – MEC – dane szczegółowe z badania Gralla 2003 [36].....	41
Tabela 12.	Ilorazy szans dotyczące efektywności praktycznej MEC - PAL vs. 5-HT3 RA.....	42
Tabela 13.	Dane dotyczące efektywności leków dla HEC.....	42
Tabela 14.	Dane dotyczące efektywności leków dla HEC dla pacjentów, którym dodatkowo podano kortykosteroidy w profilaktyce	43
Tabela 15.	Bazowe prawdopodobieństwa na podstawie danych dla OND – HEC	44
Tabela 16.	Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie bezpośrednie.....	45
Tabela 17.	Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie pośrednie (DEX przynajmniej w 1. dniu) – scenariusz główny	46
Tabela 18.	Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie pośrednie (DEX tylko w 1. dniu)	47
Tabela 19.	Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie pośrednie (bez względu na podawanie DEX)	47
Tabela 20.	Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND – HEC – porównanie pośrednie	48
Tabela 21.	Ilorazy szans dla porównania OND + APR vs OND – HEC – porównanie pośrednie.....	49
Tabela 22.	Ilorazy szans dotyczące efektywności praktycznej MEC - PAL vs. 5-HT3 RA.....	49
Tabela 23.	Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Sun 2005	50
Tabela 24.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu	51
Tabela 25.	Użyteczności stanów zdrowia – wartości zastosowane w analizie wrażliwości (wariant U1).....	52
Tabela 26.	Dawkowanie palonosetronu	52
Tabela 27.	Dawkowanie ondansetronu – MEC	53
Tabela 28.	Dawkowanie ondansetronu – HEC.....	53
Tabela 29.	Odsetek pacjentów stosujących deksametazon lub ondansetron w profilaktyce fazy późnej.....	54
Tabela 30.	Koszty interwencji i komparatorów uwzględnione w analizie.....	55
Tabela 31.	Koszt pozostałych substancji stosowanych w profilaktyce	55
Tabela 32.	Koszt wizyty ambulatoryjnej – leczenie ratunkowe	56
Tabela 33.	Koszt hospitalizacji – dane źródłowe	56
Tabela 34.	Koszt hospitalizacji – leczenie ratunkowe – wartości przyjęte w analizie	57
Tabela 35.	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie	57
Tabela 36.	Wybrane świadczenia z katalogu świadczeń wspomagających w leczeniu szpitalnym w zakresie chemioterapii	57
Tabela 37.	Odsetki pacjentów otrzymujących aprepitant oraz dodatkową dawkę ondansetronu w ramach leczenia ratunkowego.....	58
Tabela 38.	Dzienny koszt leków stosowanych w ramach leczenia ratunkowego	59

Tabela 39.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	62
Tabela 40.	Wyniki oceny klinicznej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	64
Tabela 41.	Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	64
Tabela 42.	Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	65
Tabela 43.	Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	66
Tabela 44.	Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	67
Tabela 45.	Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	68
Tabela 46.	Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	69
Tabela 47.	Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	70
Tabela 48.	Wyniki analizy podstawowej – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	71
Tabela 49.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	72
Tabela 50.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	74
Tabela 51.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	75
Tabela 52.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	76
Tabela 53.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	77
Tabela 54.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	78
Tabela 55.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	79
Tabela 56.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	80
Tabela 57.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	82
Tabela 58.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	84
Tabela 59.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	86
Tabela 60.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	87
Tabela 61.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	89
Tabela 62.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	90
Tabela 63.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	92
Tabela 64.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja MEC – porównanie bezpośrednie.....	93
Tabela 65.	Wyniki oceny klinicznej – populacja HEC – porównanie bezpośrednie.....	94
Tabela 66.	Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – porównanie bezpośrednie.....	95
Tabela 67.	Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – porównanie bezpośrednie.....	96
Tabela 68.	Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – porównanie bezpośrednie.....	97
Tabela 69.	Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – porównanie bezpośrednie.....	98
Tabela 70.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	99
Tabela 71.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	100
Tabela 72.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	101
Tabela 73.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	101
Tabela 74.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – porównanie bezpośrednie.....	104

Tabela 75.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – porównanie bezpośrednie	106
Tabela 76.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – porównanie bezpośrednie	108
Tabela 77.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – porównanie bezpośrednie	109
Tabela 78.	Wyniki modelu Rely 2009 [56]	111
Tabela 79.	Wyniki modelu Lordick 2007 [57]	111
Tabela 80.	Wyniki badania Balu 2011 [58]	112
Tabela 81.	Wyniki badania Schwartzberg 2011 [59]	113
Tabela 82.	Wyniki badania Bloechl-Daum 2006 [60] - wymioty	114
Tabela 83.	Wyniki badania Fabi 2003 [61]	115
Tabela 84.	Wyniki badania Glaus 2004 [62] - wymioty	116
Tabela 85.	Wyniki badania Glaus 2004 [62] – leczenie ratunkowe	116
Tabela 86.	Wyniki badania Hilarius 2012 [63]	117
Tabela 87.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	138
Tabela 88.	Zestawienie opcji modelu	142
Tabela 89.	Spis stałych modelu	143
Tabela 90.	Spis parametrów modelu testowanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	145
	151
Tabela 92.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań użyteczności stanów zdrowia	153
Tabela 93.	Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z CINV w bazie MEDLINE (liczba wyników na dzień 25 marca 2013)	153
Tabela 94.	Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z CINV w bazie CEAR (liczba wyników na dzień 25 marca 2013)	153
Tabela 95.	Badania odrzucone po analizie pełnych tekstów	155
Tabela 96.	Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Sun 2005 [40]	164
Tabela 97.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych	164
Tabela 98.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie MEDLINE	165
Tabela 99.	Odnalezione doniesienia dotyczące modeli ekonomicznych	168
Tabela 100.	Wyniki oceny klinicznej – populacja HEC – porównanie pośrednie	170
Tabela 101.	Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie	171
Tabela 102.	Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie	173
Tabela 103.	Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie	174
Tabela 104.	Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie	176
Tabela 105.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND	177
Tabela 106.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND+APR	178
Tabela 107.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND	179
Tabela 108.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND+APR	180
Tabela 109.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND	181
Tabela 110.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND+APR	182
Tabela 111.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND	183
Tabela 112.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND+APR	184

Tabela 113. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie.....	190
Tabela 114. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie.....	194
Tabela 115. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie.....	198
Tabela 116. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie.....	202
Tabela 117. Wyniki oceny klinicznej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie	202
Tabela 118. Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii –porównanie pośrednie	203
Tabela 119. Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii –porównanie pośrednie	205
Tabela 120. Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii –porównanie pośrednie	207
Tabela 121. Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii –porównanie pośrednie	208
Tabela 122. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	209
Tabela 123. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	210
Tabela 124. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	212
Tabela 125. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	213
Tabela 126. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	214
Tabela 127. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	215
Tabela 128. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	216
Tabela 129. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND.....	217
Tabela 130. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie.....	222
Tabela 131. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie.....	226
Tabela 132. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie.....	230
Tabela 133. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie.....	234

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 87.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków, poziom i rodzaj finansowania zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w lutym 2013 r.; oraz dodatkowo w maju 2013 (por. rozdz. 3.4.1.3), skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych interwencji ocenione na podstawie analizy klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku [1]
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	14.3.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3, arkusze: Parameters, ParametersTab, Cost data, Clinical data, Other data w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Główne założenia modelu: rozdz. 2.3 Szczegółowe założenia dotyczące kalkulacji poszczególnych wartości: rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela				
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy				
§ 5.4					
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy				
§ 5.5					
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="528 566 986 645">1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</td> <td data-bbox="986 566 1407 645">Rozdz. 5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="528 645 986 730">2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</td> <td data-bbox="986 645 1407 730">Rozdz. 5</td> </tr> </table>	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5				
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5				
§ 5.6					
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="528 786 986 1048">1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</td> <td data-bbox="986 786 1407 1048" rowspan="3">Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="528 1048 986 1196">2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="528 1196 986 1361">3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</td> </tr> </table>	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy				
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)					
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.					
§ 5.7					
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.12				
§ 5.8					
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 14.3.1				
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:					
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Podsumowanie zakresów zmienności – rozdz. 2.14, arkusze Parameters i ParametersTab w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy, odwołania do miejsc w dokumencie z uzasadnieniem zakresów zmienności – Tabela 7, Tabela 90, wyniki analizy wrażliwości				
2. uzasadnienie zakresów zmienności					
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej					

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Wyniki analizy z obu wymaganych perspektyw – rozdz. 5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.8
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Spis kwerend – Tabela 93 Tabela 94 Tabela 98 Diagramy – Rysunek 3, Rysunek 4
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Wszystkie źródła danych zebrane w rozdziale 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

14. ANEKS

14.1. Parametry modelu

Parametry modelu wraz z wartościami i zakresem zmienności zestawiono w formie tabelarycznej w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy na zakładkach *Parameters* i *ParametersTab*. Przyjęte wartości dla poszczególnych parametrów zależą od wybranej opcji analizy, którą można ustawić na arkuszu *Analysis*.

W tabeli poniżej zamieszczono opis poszczególnych parametrów wraz z uzasadnieniem przyjętego rozkładu oraz wskazaniem opcji powiązanych z danym parametrem.

Tabela 88.
Zestawienie opcji modelu

Opcja (arkusz Analysis)	Opis
<i>Intervention</i>	Wybór interwencji (PAL p.o. lub PAL i.v.)
<i>Comparators – Chemotherapy emetogenicity</i>	Wybór potencjału emetogennego chemioterapii
<i>Comparators – Percentage of highly emetogenic chemotherapies</i>	Odsetek pacjentów otrzymujących HEC w analizowanej kohorcie
<i>Comparators – Moderately emetogenic chemotherapy (MEC) – Ondansetron</i>	Ustawienie dawkowania OND i.v. i OND p.o. (dotyczy dawki przed CTH) oraz odsetka pacjentów otrzymujących lek w formie dożylniej wśród leczonych OND w populacji MEC
<i>Comparators – Highly emetogenic chemotherapy (HEC) – Ondansetron</i>	Ustawienie dawkowania OND i.v. i OND p.o. (dotyczy dawki przed CTH) oraz odsetka pacjentów otrzymujących lek w formie dożylniej wśród leczonych OND w populacji HEC
<i>Comparators – Highly emetogenic chemotherapy (HEC) – Ondansetron + aprepitant</i>	Ustawienie dawkowania OND i.v. i OND p.o. (dotyczy dawki przed CTH) oraz odsetka pacjentów otrzymujących OND w formie dożylniej wśród leczonych OND + APR w populacji HEC
<i>Drug Efficacy – Highly emetogenic chemotherapy – H2H subgroup: corticosteroid in prophylaxis</i>	Dane źródłowe dla prawdopodobieństw bazowych: zawężenie / brak zawężenia do podgrupy pacjentów otrzymujących kortykosteroidy
<i>Drug Efficacy – Moderately emetogenic chemotherapy – Odds ratios for rescue medication</i>	Wybór źródła danych do określenia wartości OR dla stanu leczenie ratunkowe (jednakowe źródło jak dla innych stanów lub badanie obserwacyjne: Hatoum 2012 albo Lin 2012) – populacja MEC
<i>Drug Efficacy – Highly emetogenic chemotherapy – Effectiveness – data source</i>	Wybór źródła danych do określenia wartości OR dla stanów modelu (dostępny wyłącznie dla populacji HEC)
<i>Drug Efficacy – Highly emetogenic chemotherapy – Odds ratios - MTC results for acute and delayed phase</i>	Wybór zestawu danych dla OR – rozróżnienie na fazę ostrą i późną lub bez rozróżnienia (dotyczy danych opartych na wyn kach MTC)
<i>Drug Efficacy – Highly emetogenic chemotherapy – Odds ratios for rescue medication</i>	Wybór źródła danych do określenia wartości OR dla stanu leczenie ratunkowe (jednakowe źródło jak dla innych stanów lub badanie obserwacyjne: Hatoum 2012 albo Lin 2012) – populacja HEC
<i>Drug Efficacy – Highly emetogenic chemotherapy – Probability of CC and RM on 1. day for H2H subgroup</i>	Wybór sposobu kalkulacji prawdopodobieństw bazowych dla podgrupy pacjentów otrzymujących dodatkowo kortykosteroidy – z zachowaniem proporcji między stanami CK i CO oraz BO i LR właściwej danym dla całej badanej populacji albo z uwzględnieniem dodatkowych danych dla 1. doby po podaniu chemioterapii (dotyczy populacji HEC)
<i>Reimbursement of palonosetron</i>	Wybór wykazu, w ramach którego jest finansowany palonosetron
<i>Reimbursement of aprepitant</i>	Wybór wykazu, w ramach którego jest finansowany aprepitant
<i>Cost parameters – Wholesale margin</i>	Wysokość marży hurtowej, przy której wyznaczane są koszty porównywanych substancji czynnych

Opcja (arkusz Analysis)	Opis
<i>Cost parameters – Palonosetron price – ex-factory price</i>	Cena zbytu netto opakowania palonosetronu
<i>Cost parameters – Perspective of analysis</i>	Wybór perspektywy analizy
<i>Cost parameters – Risk-sharing scheme – Payback</i>	Określenie wysokości zwrotu od opakowania palonosetronu na rzecz płatnika publicznego
<i>Cost parameters – Include dexamethasone cost (from 2nd to 4th day after chemotherapy)</i>	Włączenie / wyłączenie kosztu DEX podawanego w profilaktyce fazy późnej (wraz z określeniem odsetków pacjentów otrzymujących MEC i HEC, którym lek jest podawany)
<i>Cost parameters – Add ondansetron p.o. in delayed phase of prophylaxis (until 5th day after chemotherapy)</i>	Włączenie / wyłączenie kosztu OND p.o. podawanego w profilaktyce fazy późnej (wraz z określeniem odsetków pacjentów otrzymujących MEC i HEC, którym lek jest podawany – odsetki określane odrębnie dla podgrup pacjentów otrzymujących przed CTH ondansetron w formie doustnej i w formie dożylniej)
<i>Cost parameters – Include adverse events costs</i>	Włączenie / wyłączenie dodatkowego kosztu hospitalizacji (leczenie działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia związanych z podaniem chemioterapii)
<i>Cost parameters – Include metoclopramide and potassium costs (for MEC and HEC) and aprepitant costs (for MEC)</i>	Włączenie / wyłączenie kosztu metoklopramidu i potasu (MEC i HEC) oraz APR (MEC) podawanego pacjentom w przypadku niepowodzenia profilaktyki przeciwwymiotnej (wraz z określeniem odsetków pacjentów otrzymujących APR w populacji MEC)
<i>Cost parameters – Include costs of additional doses of intravenous ondansetron on treatment</i>	Włączenie / wyłączenie kosztu dodatkowych dawek OND i.v. podawanych pacjentom w przypadku niepowodzenia profilaktyki ondansetronem lub ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (wraz z określeniem odsetków pacjentów w populacji MEC i HEC, którym lek jest podawany)
<i>Utilities – Data source</i>	Wybór źródłowej publikacji, na podstawie której obliczono użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
<i>Other parameters – Number of simulations in PSA</i>	Określenie liczby powtórzeń symulacji w probabilistycznej analizie wrażliwości
<i>Other parameters – Maximum cost per QALY gained</i>	Określenie maksymalnego progu opłacalności – parametr do generowania krzywej opłacalności
<i>Other parameters – Interval QALY</i>	Określenie szerokości przedziału – parametr do generowania krzywej opłacalności
<i>Other parameters – Incremental cost per QALY threshold</i>	Określenie wysokości progu opłacalności

Tabela 89.
Spis stałych modelu

Parametr	Opis
Parametry na arkuszu Parameters	

Parametr	Opis
Threshold	Próg opłacalności w warunkach polskich
WholesaleMargin	Wysokość marży hurtowej
Option_CorticosteroidUse	Informuje o dodaniu deksametazonu w ramach profilaktyki fazy późnej
Option_ProphylaxisAddOtherDrugs	Informuje o dodaniu OND p.o. w ramach profilaktyki fazy późnej
Option_TreatmentAddOtherDrugs	Informuje o dodaniu kosztu metoklopramidu i potasu w przypadku konieczności leczenia ratunkowego
Option_TreatmentAddCostDrugIV	Informuje o dodaniu kosztu OND i.v. w przypadku konieczności leczenia ratunkowego
Option_RescueMedicationAddCostAE	Informuje o dodaniu kosztu leczenia działań niepożądanych w przypadku konieczności leczenia ratunkowego w ramach hospitalizacji
Cost_Palo_MEC	Koszt PAL – MEC
Cost_Palo_HEC	Koszt PAL – HEC
Cost_OndaIV_MEC	Koszt OND i.v. stosowanego w monoterapii – MEC
Cost_OndaPO_MEC	Koszt OND p.o. stosowanego w monoterapii – MEC
Cost_OndaIV_HEC	Koszt OND i.v. stosowanego w monoterapii – HEC
Cost_OndaPO_HEC	Koszt OND p.o. stosowanego w monoterapii – HEC
Cost_OndaIVplusAPR_HEC	Koszt OND i.v. stosowanego w terapii skojarzonej z APR – HEC
Cost_OndaPOplusAPR_HEC	Koszt OND p.o. stosowanego w terapii skojarzonej z APR – HEC
Cost_Aprepitant	Koszt APR stosowanego w terapii skojarzonej z OND
Cost_PaloPrice	Cena opakowania PAL
Cost_Dexamethasone	Koszt DEX stosowanego w ramach profilaktyki fazy późnej (w dniach 2–4 po podaniu CTH)
Cost_Setronon	Koszt OND p.o. stosowanego w ramach profilaktyki fazy późnej (do 5 doby po podaniu CTH)
Cost_TreatmentVisit	Koszt wizyty ambulatoryjnej
Cost_HospitAcute	Koszt hospitalizacji w przypadku niepowodzenia leczenia w okresie 1 doby po podaniu CTH

Parametr	Opis
Cost_HospitDelayed	Koszt hospitalizacji w przypadku niepowodzenia leczenia w okresie 2-5 doby po podaniu CTH
Cost_TreatmentAdditionalDrugs	Dzienny koszt metoklopramidu i potasu podawanego w przypadku niepowodzenia leczenia
Cost_TreatmentAdditionalApr_MEC	Koszt APR stosowanego w przypadku konieczności leczenia ratunkowego – MEC
Cost_AdverseEvents	Koszt leczenia działań niepożądanych w przypadku konieczności leczenia ratunkowego w ramach hospitalizacji

Tabela 90.
Spis parametrów modelu testowanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości

Parametr	Opis	Rozkład	Uzasadnienie
Parametry na arkuszu <i>Parameters</i>			
Utility_CC	Wartość użyteczności stanu zdrowia całkowita kontrola	Beta	
Utility_CRatBest	Wartość użyteczności stanu zdrowia całkowita odpowiedź na leczenie	Beta	Rozkład stosowany do modelowania wielkości ograniczonych przez 0 i 1
Utility_IR	Wartość użyteczności stanu zdrowia leczenie ratunkowe (w ramach ambulatorium lub hospitalizacji)	Beta	
EmetogenityRatio	Odsetek pacjentów otrzymujących HEC	Beta	
MEC_ONDA_ivRatio	Odsetek pacjentów otrzymujących OND i.v. w ramieniu OND (dla MEC)	Beta	
HEC_ONDA_ivRatio	Odsetek pacjentów otrzymujących OND i.v. w ramieniu OND (dla HEC)	Beta	
HEC_ONDAplusAPR_ivRatio	Odsetek pacjentów otrzymujących OND i.v. w ramieniu OND + APR (dla HEC)	Beta	Rozkład stosowany do modelowania wielkości ograniczonych przez 0 i 1
MEC_Dexamethasone_Ratio	Odsetek pacjentów otrzymujących DEX p.o. w dniach 2-4 (dla MEC)	Beta	
HEC_Dexamethasone_Ratio	Odsetek pacjentów otrzymujących DEX p.o. w dniach 2-4 (dla HEC)	Beta	

Parametr	Opis	Rozkład	Uzasadnienie
MEC_Setronon_iv_Ratio	Odsetek pacjentów otrzymujących OND p.o. w ramach profilaktyki fazy późnej wśród pacjentów otrzymujących OND i.v. przed CTH (dla MEC)	Beta	
MEC_Setronon_po_Ratio	Odsetek pacjentów otrzymujących OND p.o. w ramach profilaktyki fazy późnej wśród pacjentów otrzymujących OND p.o. przed CTH (dla MEC)	Beta	
HEC_Setronon_iv_Ratio	Odsetek pacjentów otrzymujących OND p.o. w ramach profilaktyki fazy późnej wśród pacjentów otrzymujących OND i.v. przed CTH (dla HEC)	Beta	
HEC_Setronon_po_Ratio	Odsetek pacjentów otrzymujących OND p.o. w ramach profilaktyki fazy późnej wśród pacjentów otrzymujących OND p.o. przed CTH (dla HEC)	Beta	
MEC_AddOndaIV_Ratio	Odsetek pacjentów otrzymujących dodatkową dawkę OND i.v. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych OND (dla MEC)	Beta	
HEC_AddOndaIV_Ratio	Odsetek pacjentów otrzymujących dodatkową dawkę OND i.v. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych OND lub OND + APR (dla HEC)	Beta	
MEC_AdditionalApr_Ratio	Odsetek pacjentów otrzymujących APR w przypadku braku odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów otrzymujących MEC	Beta	
Parametry tablicowe na zakładce <i>ParametersTab</i>			
MEC_Onda	Bazowe prawdopodobieństwa wystąpienia stanów w populacji MEC otrzymującej OND	Dirichleta	Rozkład ten wykorzystuje się, gdy należy wygenerować skończenie wymiarowy wektor dodatnich liczb sumujących się do 1
MEC_H2H_OR_Palo_Onda	Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND w populacji MEC oparte na badaniu H2H	Log-normalny	Rozkład ten przypisuje się ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz szans definiowany jako iloraz szansy zajścia zdarzenia w grupie badanej do szansy dla grupy kontrolnej
HEC_Onda	Bazowe prawdopodobieństwa wystąpienia stanów w populacji HEC otrzymującej OND	Dirichleta	Rozkład ten wykorzystuje się, gdy należy wygenerować skończenie wymiarowy

Parametr	Opis	Rozkład	Uzasadnienie
			wektor dodatnich liczb sumujących się do 1
HEC_H2H_OR_Palo_Onda	Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND w populacji HEC oparte na badaniu H2H	Log-normalny	Rozkład ten przypisuje się ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz szans definiowany jako iloraz szansy zajścia zdarzenia w grupie badanej do szansy dla grupy kontrolnej
HEC_OR_Palo_Onda	Ilorazy szans dla porównania PAL vs OND w populacji HEC oparte na porównaniu metodą MTC	Log-normalny	
HEC_OR_OndaPlusApr_Onda	Ilorazy szans dla porównania OND + APR vs OND w populacji HEC oparte na porównaniu metodą MTC	Log-normalny	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

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

Tabela 92.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Publikacje źródłowe oceniające jakość życia chorych z CINV. Zgodność stanów zdrowia opisanych w badaniu ze stanami ocenianymi w modelu. 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (w przypadku dostępu do publikacji źródłowych). Brak wyszczególnionych stanów związanych z CINV. Niezgodność ocenianych stanów ze stanami przyjętymi w modelu. Populacja istotnie różniąca się od populacji analizy (w tym różnice rasowe). Niewielka populacja w badaniu. Brak raportowania liczbowych wartości użyteczności poszczególnych stanów.

Zastosowano przedstawioną w tabeli poniżej strategię wyszukiwania (Tabela 93).

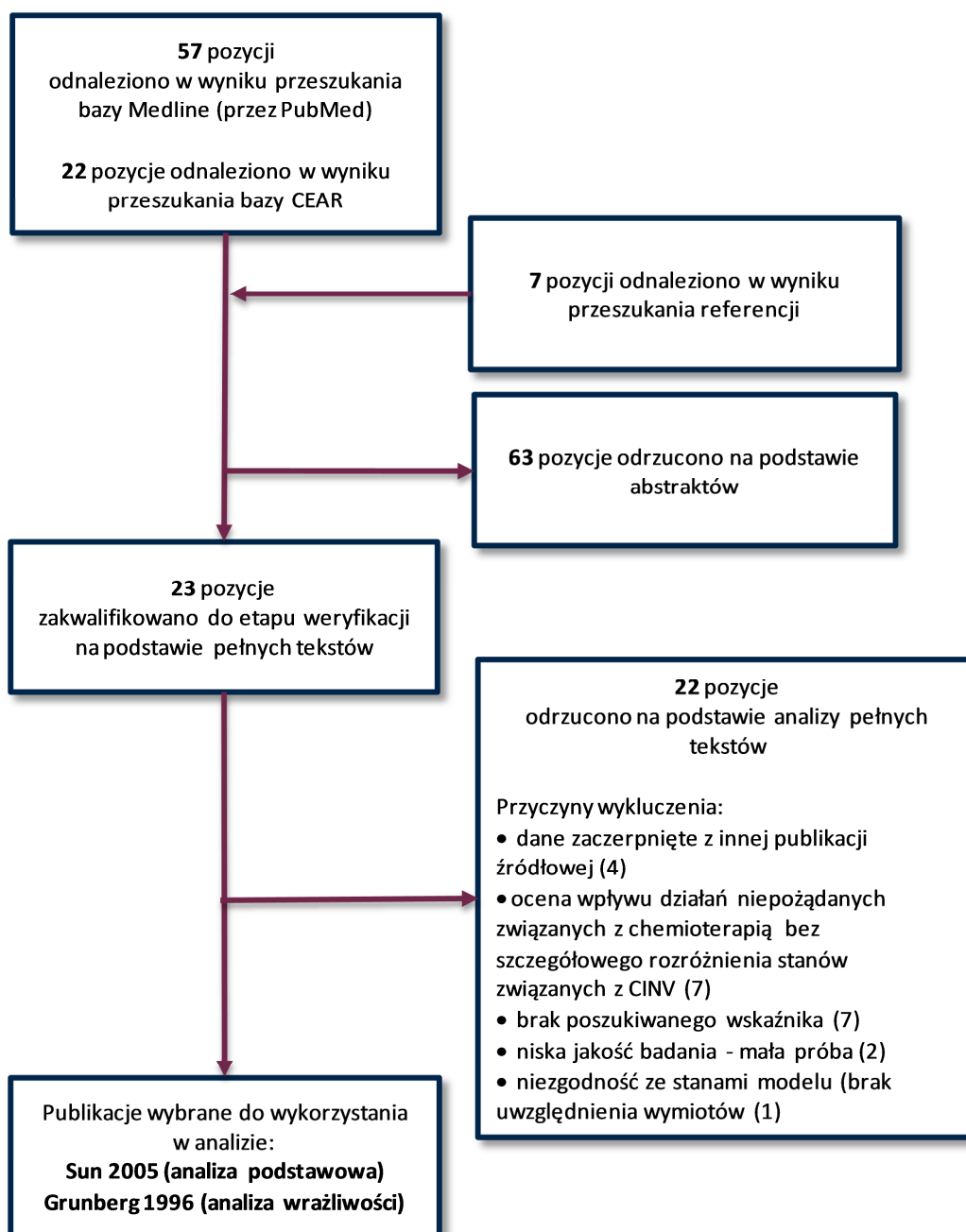
Tabela 93.
Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z CINV w bazie MEDLINE (liczba wyników na dzień 25 marca 2013)

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	((#1) AND #2) AND #3	57
Metody pomiaru		
#3	(((((SG) OR Standard Gamble) OR HUI) OR health utility index) OR Time trade off) OR TTO) OR EQ 5D) OR EQ-5D) OR EQ5D) OR Euroqol) OR SF 36) OR SF-36) OR SF36) OR SF6D) OR SF 6D) OR SF-6D	44 651
Jakość życia		
#2	((((Utility) OR Utilities) OR health related quality of life) OR HRQOL) OR quality of life) OR QALY	297 119
Problem zdrowotny		
#1	((Chemotherapy induced nausea) OR Vomiting) OR CINV	60 446

Tabela 94.
Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z CINV w bazie CEAR (liczba wyników na dzień 25 marca 2013)

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#3	Vomiting or nausea	22
#2	Nausea	21
#1	Vomiting	11

Rysunek 3.
Diagram selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w CINV



Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych został przeprowadzony dwuetapowo. Pierwszy etap weryfikacji, polegający na selekcji doniesień na podstawie abstraktów, został przeprowadzony niezależnie przez dwóch analityków. Do następnego etapu włączono publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia związanych z chemioterapią. Wykluczono publikacje nie związane z użytecznościami w chemioterapii lub zrealizowane na populacji nie odpowiadającej populacji badanej w niniejszym opracowaniu. W przypadku wystąpienia niezgodnych opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka.

W wyniku zastosowania przedstawionej powyżej strategii odnaleziono 57 publikacji, z czego po pierwszym etapie weryfikacji do dalszej analizy włączono 12 pełnych tekstów: Beusterien 2009 [66], Curran 2009 [67], Franic 2003 [52], Glaus 2004 [62], Grunberg 2002 [53], Havrilesky 2009 [68], Kuentner 2002 [69], Lachaine 2005 [54], Lloyd 2006 [70], Maric 2010 [71], Nafees 2008 [72] oraz Yeo 2009 [73].

Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych, przeszukano bazę CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*), gdzie odnaleziono 22 publikacje dotyczące użyteczności związanych z CINV, z czego do dalszej analizy zakwalifikowano 4 pozycje: Annemans 2008 [74], Asukai 2010 [75], Lordick 2007 [57] oraz Shingler 2012 [55]. Przeanalizowano pełną treść zakwalifikowanych publikacji, jednak ponieważ w przypadku trzech pierwszych odwoływały się one do wartości użyteczności zamieszczonych w innych pracach włączonych do analizy pełnych tekstów, w niniejszym opracowaniu nie wykorzystano wyników powyższych badań, a skoncentrowano się na analizie badań źródłowych.

W kolejnym etapie przeanalizowano referencje badań zakwalifikowanych do włączenia pełnych tekstów pod kątem danych dotyczących oceny jakości życia chorych z CINV, co objęło następujące publikacje: Avritscher 2010 [76], Borjesön 1997 [51], Grunberg 1996 [41], Moore 2007 [77], Stein 2007 [78], Sun 2002 [79], Sun 2005 [40].

W tabeli poniżej (Tabela 95) przedstawiono publikacje odrzucone po analizie pełnych tekstów. Przedstawione zostały raportowane wartości użyteczności stanów zdrowia z badań źródłowych oraz powody odrzucenia artykułów.

Tabela 95.
Badania odrzucone po analizie pełnych tekstów

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności	Przyczyna wykluczenia
Annemans 2008 [74]	Dane zaczerpnięte z Lordick 2007		Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Asukai 2010 [75]	Dane zaczerpnięte z Nafees 2008		Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Avritscher 2010 [76]	Dane zaczerpnięte z Sun 2002		Dane zaczerpnięte z innej publikacji

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności	Przyczyna wykluczenia
Beusterien 2010 [66]	Kompletna odpowiedź	0,91 ± 0,11	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Częściowa odpowiedź	0,84 ± 0,14	
	Bez zmian	0,78 ± 0,14	
	Bz+1-2 nudności	0,73 ± 0,17	
	Bz+1-2 nudności/wymioty	0,73 ± 0,16	
	Druga linia leczenia	0,71 ± 0,17	
	Bz+1-2 Biegunka	0,70 ± 0,19	
	Bz+3-4 Anemia	0,69 ± 0,18	
	Postęp choroby	0,68 ± 0,20	
	Bz+3-4 Gorączka	0,67 ± 0,17	
	Trzecia linia leczenia	0,65 ± 0,22	
	Bz+3-4 zapalenia płuc	0,58 ± 0,19	
Borjesön 1997 [51]	Brak nudności	0,93	Niezgodność stanów ze stanami przyjętymi w modelu (brak uwzględnienia wymiotów).
	Łagodne nudności	0,752	
	Umiarkowane nudności	0,517	
	Ciężkie nudności	0,649	
Curran 2009 [67]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Franic 2003 [52]	Moje zdrowie (VAS/SG)	0,944/0,944	Mała próba badanych (18 pacjentów)
	Kompletne złagodzenie CINV (VAS/SG)	0,741/0,968	
	Częściowe złagodzenie CINV (VAS/SG)	0,490/0,942	
	Brak złagodzenia CINV (VAS/SG)	0,0276/0,866	
Glaus 2004 [62]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Grunberg 1996 [41]	Chemioterapia bez wymiotów i nudności	0,79	Niezgodność stanów ze stanami przyjętymi w modelu. Wyniki badania uwzględniono w analizie wrażliwości.
	Chemioterapia + wymioty i nudności	0,27	
	Różnica w użytecznościach	0,52	
Grunberg 2002 [53]	Brak nudności i wymiotów oraz 6-letnie przeżycie całkowite	0,89	Mała próba badanych (10 pacjentów)
	Ciągle nudności i wymioty oraz 6-letnie przeżycie całkowite	0,67	
	Brak nudności i wymiotów oraz 2-letnie przeżycie całkowite	0,875	
	Ciągle nudności i wymioty oraz 2-letnie przeżycie całkowite	0,46	

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności		Przyczyna wykluczenia
		Chorzy	Ochotnicy	
Havrilesky 2009 [68]	Utrata włosów-st.2	0,9	0,84	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Neuropatia obwodowa- st.1-2	0,95	0,81	
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej- st.2	0,88	0,91	
	Mięśnioból/ból- st.1-2	0,86	0,89	
	Nudności/wymioty st.1-2	0,65	0,76	
	Mięśnioból/ból- st.3-4	0,72	0,46	
	Neutropenia st.4	0,70	0,64	
	Neuropatia obwodowa- st.3-4	0,73	0,65	
	Nudności/wymioty st.3-4	0,60	0,63	
	Zmęczenie	0,66	0,58	
Gorączka neutropeniczna	0,54	0,56		
Kuentner 2002 [69]	Nie dotyczy			Brak poszukiwanego wskaźnika
Lachaine 2005 [54]	Nie dotyczy			Brak poszukiwanego wskaźnika
Lloyd 2006 [70]	Biegunka i wymioty	-0,42629		W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Wiek	0,0239		
	Stan stabilny choroba bez skutków ubocznych	0,715		
	Choroba stabilna	0,008871		
	Odpowiedź na leczenie	0,4063		
	Postęp choroby	-1,1477		
	Gorączka neutropeniczna	-0,6603		
	Syndrom rąk i nóg	-0,5184		
	Zapalenie jamy ustnej	-0,6634		
	Zmęczenie	-0,5142		
Utrata włosów	-0,5086			
Lordick 2007 [57]	Dane zaczerpnięte z Borjeson 1997, Grunberg 1996 i Sun 2002			Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Maric 2010 [71]	Nie dotyczy			Brak poszukiwanego wskaźnika
Moore 2007 [77]	Nie dotyczy			Brak poszukiwanego wskaźnika

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności		Przyczyna wykluczenia
Nafees 2008 [72]	Progresja choroby	-0,1798		W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Odpowiedź na leczenie	0,0193		
	Choroba stabilna	0,6532		
	Neutropenia	-0,08973		
	Gorączka neutropeniczna	-0,09002		
	Zmęczenie	-0,07346		
	Nudności i wymioty	-0,04802		
	Biegunka	-0,0468		
	Utrata włosów	-0,04495		
	Wysypka	-0,03248		
Shingler 2012 [55]	Stabilna choroba	0,792		W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Spadek użyteczności związany z bólem st.3-4	-0,236		
	Spadek użyteczności związany z dusznościami st.3-4	-0,242		
	Spadek użyteczności związany ze zmęczeniem st.3-4	-0,262		
	Spadek użyteczności związany z biegunką	-0,327		
	Spadek użyteczności związany z wymiotami i nudnościami t. 3-4	-0,357		
	Spadek użyteczności związany z progresją choroby	-0,473		
Stein 2007 [78]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźn ka.	
Sun 2002 (VAS) [79]	Brak oznak choroby	1,00	1,00	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Idealna chemioterapia (T1,T2)	1,00	1,00	
	Utrata włosów	0,70	0,78	
	Pancytopenia	0,50	0,71	
	Zmęczenie	0,50	0,41	
	Neuropatia	0,45	0,51	
	Ototoksyczność	0,36	0,48	
	Dysuria	0,35	0,32	
	Zapalenie błony śluzowej	0,30	0,37	
	Nudności/wymioty (T1,T2)	0,20	0,18	
	Hepatotoksyczność	0,10	0,13	
	Najgorsza chemioterapia	0,03	0,53	

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności		Przyczyna wykluczenia
Sun 2002 (TTO) [79]	Brak oznak choroby	1,00	1,00	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Idealna chemioterapia (T1,T2)	1,00	1,00	
	Utrata włosów	1,00	1,00	
	Pancytopenia	1,00	0,90	
	Zmęczenie	1,00	0,90	
	Neuropatia	0,95	0,90	
	Ototoksyczność	0,90	1,00	
	Dysuria	0,78	0,70	
	Zapalenie błony śluzowej	0,75	0,70	
	Nudności/wymioty (T1,T2)	0,75	0,50	
	Hepatotoksyczność	0,70	0,50	
	Najgorsza chemioterapia	0,00	0,00	
Yeo 2009 [73]	Nie dotyczy		Badanie przeprowadzone w Chinach.	

Publikacja Annemans 2008 [74] dotyczy analizy kosztów-efektywności aprepitantu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową w Belgii. Z uwagi na fakt, że dane o wartości użyteczności zostały zaczerpnięte z artykułu Lordick 2007 [57], który został włączony do analizy pełnych tekstów, publikacja została wyłączona z dalszej analizy.

Tematem artykułu Asukai 2010 [75] jest analiza kosztów-użyteczności pemetreksedu w porównaniu z docetaksem w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc w hiszpańskiej służbie zdrowia. Ponieważ wartości użyteczności zostały zaczerpnięte z publikacji Nafees 2008, do dalszej analizy włączono jedynie badanie źródłowe.

W artykule Avritscher 2010 [76] przedstawiono analizę kosztów-użyteczności terapii palonosetronem w zapobieganiu wymiotom wśród pacjentów z rakiem piersi. Wartości użyteczności związane z wymiotami przy chemioterapii zaczerpnięte zostały z publikacji Sun 2005, włączonej do analizy pełnych testów, więc skorzystano z badania źródłowego, a artykuł został wyłączony z dalszej analizy.

W publikacji Beusterien 2010 [66] opisano badanie dotyczące pomiaru użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfatyczną. Oceny przy pomocy metody SG dokonało 89 ochotników z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. W badaniu przedstawiona jest średnia użyteczność poszczególnych stanów zdrowia zarówno dla populacji ogólnej, jak również z rozróżnieniem ze względu na pochodzenie (Anglia, Szkocja) oraz wiek. Publikacja dotyczy pomiaru wielu stanów zdrowia związanych z chemioterapią (np. anemia, biegunka, gorączka, zapalenie płuc, postępowanie choroby lub jego brak). Ponieważ stany uwzględnione w modelu skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy dotyczą jedynie nudności i wymiotów związanych z chemioterapią, wartości z badania nie uwzględniono w analizie.

W publikacji Borjesön 1997 [51] przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego na 104 kobietach chorych na raka jajnika, przyjmujących kombinację chemioterapeutyków zawierającą cisplatynę. Przy pomocy metody VAS (*Visual Analogue Scale*) oraz VCS (*Verbal Category Scale*) kobiety miały określić intensywność nudności i wymiotów związanych z chemioterapią. Praca zawiera ocenę czterech stopni nasilenia nudności. Ponieważ w artykule zamieszczono jedynie użyteczności stanów związanych z nudnościami, a w niniejszej analizie uwzględnione są stany związane z nudnościami i wymiotami, publikacja została wykluczona z analizy.

W pracy Curran 2009 [67] przedstawiono wyniki pomiaru jakości życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, przyjmujących irinotekan, kwas foliowy i 5-fluorouracyl (ramię IF badania) lub cisplatynę z 5-fluorouracylem (ramię CF badania). Pomiaru dokonano przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaires*). Badani wypełniali ankietę co 8 tygodni do wystąpienia progresji choroby, po czym co 3 miesiące do końca życia. Badanie obejmowało 333 pacjentów (IF 170, CF 163). Pomimo, iż w badaniu użyto kwestionariusza EQ-5D, to w publikacji nie zamieszczono wyników tego pomiaru. Główną tematyką pracy są przyczyny oraz liczba niewypełnionych przez pacjentów kwestionariuszy. Wobec powyższych publikacji tej nie uwzględniono w dalszej analizie.

Tematem artykułu Franic 2003 [52] jest problem zależności wyników dla metody SG i VAS od horyzontu czasowego prezentowanego scenariusza związanego ze stanem zdrowia. Badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na grupie 18 kobiet (w wieku 22-50 lat), które nie były poddawane chemioterapii przeciwnowotworowej. Preferencje pacjentów mierzono przy użyciu metody loterii (SG) oraz wizualnej skali analogowej (VAS). Badani określali preferencje dla dwóch scenariuszy: scenariusz pierwszy to nudności i wymioty po chemioterapii (PCNV) występujące przez 3 dni, scenariusz drugi to PCNV trwające przez resztę ich życia (scenariusz 2). Z powodu małej liczebności badanej próby wyniki badania są obciążone dużą niepewnością, więc ze względu na niską jakość badania publikacja została odrzucona.

Publikacja Glaus 2004 [62] dotyczy badania przeprowadzonego na 249 pacjentach leczonych z powodu raka (głównie raka piersi, płuc i jajnika) z Hiszpanii, Austrii, Niemiec i Szwajcarii za pomocą FLIE (*Functional Living Index for Emesis*). Celem badania była obserwacja nudności i wymiotów po chemioterapii (CINV) oraz ich wpływu na codzienne czynności. Pacjenci oceniali nasilenie nudności za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). W publikacji nie zamieszczono wyników dokonanego pomiaru jakości życia, więc została ona wykluczona z dalszej analizy.

W publikacji Grunberg 1996 [41] opisane zostało badanie użyteczności stanów zdrowia dokonane przez 30 pacjentów (8 mężczyzn i 22 kobiety) za pomocą metody VAS. Chorzy przyjmowali drugi lub późniejszy cykl chemioterapii. Kwestionariusz użyty podczas badania składał się z dwóch części. W pierwszej z nich badani oceniali stan zdrowia podczas chemioterapii bez nudności i wymiotów. Druga część badania dotyczyła oceny stanu zdrowia podczas chemioterapii z 3 epizodami wymiotów i nudnościami występującymi przez 3 dni od momentu podania chemioterapeutyków. Ze względu na niezgodność stanów opisanych w publikacji i stanów występujących w modelu badanie nie zostało

uwzględnione w analizie podstawowej – wyniki badania uwzględniono w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wrażliwości.

W badaniu Grunberg 2002 [53] 10 osób w wieku od 32 do 56 lat zostało poproszonych o ocenę użyteczności stanów zdrowia towarzyszących chemioterapii. Do pomiaru wykorzystano metodę SG. Używając różnego stopnia nasilenia nudności i wymiotów podczas chemioterapii (ciągle lub brak) oraz różnej długości czasu przeżycia (6 lat lub 2 lata) stworzono cztery różne stany zdrowia. Ze względu na obciążenie dużą niepewnością spowodowane małą liczbą badanych publikacja została odrzucona.

W pracy Havrilesky 2009 [68] opisano wyniki oceny stanu zdrowia dokonanej przez 13 kobiet chorych na raka jajnika oraz przez 37 kobiet zdrowych. Pomiaru dokonano za pomocą metody VAS oraz metody TTO. W badaniu oceny użyteczności dla różnych stanów zdrowia związanych z rakiem (z uwzględnieniem stopnia toksyczności stosowanej terapii) dokonano za pomocą metody VAS i TTO, oddzielnie dla samej choroby oraz dolegliwości towarzyszących leczeniu (tylko za pomocą metody TTO). Ponieważ badanie ukierunkowane jest na pomiar użyteczności ze względu na wiele czynników związanych z chemioterapią, a analiza dotyczy stanów zdrowia związanych jedynie z wymiotami i nudnościami, publikacja została wykluczona z dalszej analizy.

Badanie jakości życia przedstawione w artykule Kuenstner 2002 [69] zostało przeprowadzone na grupie 234 niemieckich pacjentów chorych na raka. Oceny dokonano za pomocą trzech kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, SF-36 oraz FLIC (*Functional Living Index-Cancer*). Celem badania była ocena, czy poszczególne kwestionariusze oceniają podobne aspekty jakości życia pacjenta. W pierwszym etapie pacjenci wypełnili kwestionariusze QLQ-C30 i SF-36, a następnie, po około 17 dniach, kwestionariusze QLQ-C30 oraz FLIC. W publikacji nie raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia, co spowodowało jej wykluczenie z dalszej analizy.

Artykuł Lachaine 2005 [54] opisuje badanie 266 pacjentów, którzy doświadczyli wysoko emetogenicznej chemioterapii i (5 poziom wg Hesketh'a) w porównaniu z kosztami ich leczenia. Pacjenci z czterech klinik onkologicznych w Kanadzie prowadzili dzienniki, w których zapisywali liczbę epizodów wymiotów i nudności w okresie 5 dni po podaniu chemioterapii oraz oceniali stopień nudności przy użyciu wizualnej skali analogowej. Do oceny jakości życia zastosowano wyniki kwestionariusza FLIE (*Functional Living Index for Emesis*). Stany zdrowia uwzględnione w badaniu Lachaine 2005 ograniczone zostały wyłącznie do występowania lub braku występowania nudności i wymiotów związanych z chemioterapią. Z uwagi na fakt, że niniejsza analiza zawiera bardziej rozbudowane stany zdrowia, wyników prezentowanych w publikacji nie uwzględniono w dalszej analizie.

Publikacja Lloyd 2006 [70] opisuje badanie przeprowadzone w populacji 100 osób, które wypełniły kwestionariusz EQ-5D, a następnie przy pomocy metody VAS i SG oceniały użyteczności przedstawionych im stanów zdrowia dla przerzutowego raka piersi. Praca Lloyd 2006 jest ukierunkowana na pomiar wielu czynników związanych z chemioterapią, w badaniu nie uwzględniono oddzielnego stanu związanego z wymiotami, rozważano jedynie łączny stan obejmujący zarówno wymioty jak i biegunkę. W związku z powyższym publikację wykluczono z dalszej analizy.

W publikacji Lordick 2007 [57] przedstawione są między innymi wyniki analizy kosztów-efektywności stosowania aprepitantu u pacjentów stosujących profilaktykę przeciwwymiotną poza szpitalem, dla chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym w Niemczech. Dane o użyteczności stanów zdrowia zostały zaczerpnięte z publikacji Borjeson 1997, Grunberg 1996 i Sun 2002, więc artykuł został wykluczony z dalszej analizy.

Praca Maric 2010 [71] dotyczy częstotliwości niepokoju i objawów depresyjnych, które towarzyszą chorym na raka płuc w Serbii oraz wpływów demograficznych, socjoekonomicznych i klinicznych czynników na samopoczucie pacjentów. W badaniu wzięło udział 100 pacjentów o zaawansowanym stopniu choroby. Objawy depresyjne i niepokój były mierzone za pomocą skali HARS (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) oraz HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*). Jakość życia zmierzono przy użyciu kwestionariusza EQRTC, QLC C30 i SF-36. Pacjenci zaczynający chemioterapię konsekwentnie wskazywali CINV jako jeden z ich największych lęków. Ponieważ artykuł nie zawiera poszukiwanych wskaźników, został wykluczony z dalszej analizy.

Tematem artykułu Moore 2007 [77] jest analiza kosztów-efektywności stosowania aprepitantu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym. Wyniki wykonanego za pomocą TTO pomiaru użyteczności stanu zdrowia wyrażone zostały w równoważnych dniach w pełnym zdrowiu (HDE). W badaniu wyróżniono stany zdrowia związane z wystąpieniem ostrych lub opóźnionych CINV, bez możliwości wyznaczenia spadku użyteczności związanego z leczeniem ratunkowym, a raportowane użyteczności zależały od schematu terapeutycznego przyjmowanego przez pacjenta. Z tego względu wyników badania nie uwzględniono w analizie.

W artykule Nafees 2008 [72] opisano badanie wartości użyteczności dla niedrobnokomórkowego raka płuca. Badanie zostało przeprowadzone na 100 ochotnikach, którzy mieli wypełnić socjodemograficzny kwestionariusz i kwestionariusz EQ-5D w celu oceny własnego zdrowia. Stany dla niedrobnokomórkowego raka płuc były oceniane za pomocą metody VAS oraz SG. W badaniu oceniono użyteczności stanów zdrowia w związanych z progresją nowotworu oraz działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem chemioterapii. Ponieważ model przyjęty w analizie obejmuje jedynie stany związane z nudnościami i wymiotami związanymi z chemioterapią, jak również ze względu na dostępność bardziej wiarygodnych wyników, publikacja została odrzucona z dalszej analizy.

Badanie przedstawione w artykule Shingler 2012 [55] przeprowadzone zostało na 100 chętnych z ogólnej populacji Wielkiej Brytanii. Celem badania był pomiar użyteczności stanów zdrowia związanych z mięsakiem tkanek miękkich wykonany metodą TTO. Jednym spośród 8 ocenianych stanów był stan ze stabilną chorobą i nudnościami i wymiotami trzeciego lub czwartego stopnia, na podstawie czego oceniono spadek użyteczności związany z CINV. Ze względu na ukierunkowanie na pomiar wielu czynników oraz niezgodność stanów opisanych w publikacji i stanów występujących w modelu badanie nie zostało uwzględnione w dalszej analizie.

W artykule Stein 2007 [78] opisane zostało badanie użyteczności stanów zdrowia dokonane przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wypełnianego przez kobiety z zaawansowanym rakiem jajnika przy każdej wizycie w przychodni przez okres 6 miesięcy. Pomiaru użyteczności dokonano dla 6 różnych stanów, wśród których problemy z nudnościami i wymiotami nie występują lub występują w niewielkim nasileniu, przez co publikacja została wykluczona z dalszej analizy.

Pomiaru użyteczności opisanego w publikacji Sun 2002 [79] dokonano wśród 40 chorych na raka jajnika za pomocą metody VAS oraz TTO. Pomiaru użyteczności stanów zdrowia związanych z chemioterapią dokonano dla 12 stanów przy rozpoczęciu chemioterapii i 6-7 tygodni później. Ponieważ model przyjęty w analizie obejmuje jedynie stany związane z nudnościami i wymiotami, ze względu na ukierunkowanie badania opisanego w publikacji na pomiar wielu czynników związanych z przyjmowaniem chemioterapii (np. utrata włosów, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, dysuria) oraz dostępność bardziej wiarygodnych wyników, artykuł został wykluczony z dalszej analizy.

Badanie przedstawione w publikacji Yeo 2009 [73] zostało przeprowadzone na chińskich pacjentach chorych na raka piersi. Badani mieli za pomocą skali VAS oceniać nasilenie nudności i wymiotów. Ze względu na odmienną populację (wyniki uzyskane w przypadku badanych należących do różnych populacji mogą znacznie różnić się od siebie) oraz brak danych dotyczących oceny użyteczności stanu zdrowia publikacja została wyłączona z dalszej analizy.

W publikacji Sun 2005 [40] opisane zostało badanie użyteczności stanów zdrowia związanych z CINV. Do badania włączono 70 kobiet w trakcie chemioterapii nowo zdiagnozowanego raka lub nawrotu z pierwotnym rakiem jajowodu lub otrzewnej, które zgłosiły się do Kliniki Ginekologii Onkologicznej pomiędzy grudniem 2001 a majem 2004. Pacjentki dokonały oceny poszczególnych stanów zdrowia za pomocą metody VAS. Użyteczności zostały przypisane dla pięciu kolejnych dni po otrzymaniu chemioterapii, ze względu na nasilenie nudności i wymiotów, z rozróżnieniem pierwszego i kolejnych dni po chemioterapii. Ze względu na zgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu przyjętym w analizie, badanie zostało wykorzystane w analizie.

Wśród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów, będących badaniami źródłowymi, zaobserwowano duże rozbieżności dla wartości spadku użyteczności przy stanach dla nudności i wymiotów związanych z chemioterapią. Dla badań ukierunkowanych na pomiar użyteczności ze względu na wiele czynników związanych z chemioterapią (postęp nowotworu, działania niepożądane chemioterapii) zaobserwowano mniejszy spadek użyteczności związany z występowaniem CINV, niż w przypadku badań ukierunkowanych na pomiar użyteczności stanów zdrowia przy chemioterapii związanych jedynie z nudnościami i wymiotami. Ze względu na cel analizy badania Beusterien 2010, Havrilesky 2009 [68], Nafees 2008 [72], Lloyd 2006 [70] oraz Sun 2002 [79], ukierunkowane na pomiar użyteczności stanu zdrowia z rozróżnieniem na wiele czynników związanych z przyjmowaniem chemioterapii, zostały wykluczone z analizy. Ostatecznie spośród publikacji Grunberg 1996 [41], Lachaine 2005 [54], Shingler 2012 [55] oraz Sun 2005 [40] wybrano badanie Sun 2005 [40] ze względu na zgodność stanów występujących w badaniu ze stanami występującymi w przyjętym w analizie modelu. W tabeli poniżej (Tabela 96) przedstawiono użyteczności stanów zdrowia

zbadanych w publikacji włączonej do analizy. Wyniki badania Grunberg 1996 [41] uwzględniono w wariancie analizy wrażliwości.

Tabela 96.
Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Sun 2005 [40]

Stany	Wartości użyteczności
Dni 1-5 nudności i wymioty małe do brak	0,92
Dzień 1 kompletna kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, brak wymiotów	0,40
Dzień 1 kompletna kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty	0,20
Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności	0,20
Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty	0,15
Dzień 1 kompletna kontrola, dni 2-5 ciężkie nudności	0,20
Zgon	0,03

14.3.2. Analizy ekonomiczne

W celu porównania opublikowanych modeli z przyjętym w niniejszej analizie modelem przebiegu choroby przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego w bazie Medline (przez Pubmed), odpowiadających wymogom przeglądu systematycznego. Odnalezione doniesienia naukowe poddano dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków dokonało niezależnie selekcji doniesień naukowych na podstawie abstraktów. Do drugiego etapu weryfikacji włączono doniesienia naukowe spełniające przyjęte przez rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. W przypadku niezgodności opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka.

Tabela 97.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z MEC lub HEC. • Analizy ekonomiczne oparte na modelowaniu dowolnego typu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania pogładowe i wtórne (w przypadku dostępu do publikacji źródłowych). • Odmienne cele doniesienia. • Interwencje w publikacji nie pokrywające się z żadną z interwencji niniejszej analizy. • Publikacje w formie abstraktów nie zawierających informacji umożliwiających wykorzystanie doniesienia. • Publikacje w formie abstraktów i plakatów konferencyjnych nie uwzględniające palonosetronu. • Analizy ekonomiczne przeprowadzone w ramach badań klinicznych nie uwzględniające modelowania matematycznego.

W tabeli poniżej zaprezentowano opis kwerend przeprowadzonych w bazie bibliograficznej Medline.

Tabela 98.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	nausea OR vomiting	74275
#2	chemotherapy	2360133
#3	#2 AND #1	34536
#4	"chemotherapy induced nausea and vomiting"	739
#5	cinv	308
#6	#3 OR #4 OR #5	34543
#7	economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimisation OR cost-minimization OR cost minimization OR cost effectiveness OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR economic* OR economical OR economics	689332
#8	#6 AND #7	729
Data przeszukania 15 marca 2013 r.		

Dodatkowo przeszukano pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego następujące strony internetowe:

- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [80],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [81],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [82],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [83],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [84],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [85],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [86].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz przeprowadzono w sposób niesystematyczny za pomocą odpowiednich słów kluczowych określających jednostkę chorobową i rozważane interwencje:

- CINV,
- chemotherapy induced nausea and vomiting / chemotherapy-induced nausea and vomiting / nudności wymioty indukowane chemioterapią,
- nausea and vomiting / nausea, vomiting, chemotherapy,
- palonosetron,
- ondansetron.

W przypadku publikacji dostępnych wyłącznie w formie abstraktu lub posteru konferencyjnego wykluczono doniesienia, które nie dotyczyły palonosetronu.

Większość odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiała bezpośrednie wyniki pojedynczych randomizowanych badań klinicznych, w których pacjentom włączonym do badania przypisano koszty

w zależności od zaobserwowanych zdarzeń. Jest to kluczowa różnica metodyczna w odniesieniu do niniejszej analizy, gdyż stanowi jedynie przedstawienie kosztów i efektów zaobserwowanych w danym badaniu klinicznym, bez wykonywania prognoz i ekstrapolacji wyników na szerszą populację, bez uwzględnienia metod modelowania. Z tego względu do kolejnego etapu selekcji badań włączono jedynie analizy ekonomiczne przeprowadzone w oparciu o skonstruowane modele matematyczne.

Odnaleziono 6 publikacji dotyczących analiz ekonomicznych, które mogłyby stanowić potencjalne analizy dla porównania z modelem opracowanym na potrzeby niniejszej analizy. Jednakże żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała w pełni kryteriów umożliwiających przeprowadzenie porównania przedstawionych rezultatów z wynikami niniejszej analizy, w szczególności spośród odnalezionych publikacji jedynie dwie dotyczyły analiz ekonomicznych dla porównania z palonosetronem (Avritscher 2010 [76] i Rely 2009 [56]).

Doniesienie Avritscher 2010 [76] dotyczyło analizy kosztów-użyteczności dla populacji pacjentek z rakiem piersi otrzymujących chemioterapię zawierającą antracykliny oraz cyklofosfamid. Na potrzeby analizy skonstruowano model Markowa, w którym przyjęto 21-dniową długość cyklu. Oceniano efekty zdrowotne związane z wymiotami indukowanymi chemioterapią w ciągu 4 cykli dla schematów profilaktyki zawierającej PAL albo OND w skojarzeniu:

- z DEX,
- z DEX oraz APR (dodanym w przypadku wystąpienia u pacjentki wymiotów w poprzednim cyklu CTH),
- z DEX oraz APR (przez 3 dni).

Ze względu na fakt, iż populacja ta jest węższa od docelowej niniejszej analizy, publikacja nie została włączona do analizy porównawczej.

Publikacja Rely 2009 [56] była dostępna wyłącznie w formie posteru konferencyjnego i także obejmowała populację węższą niż docelowa, a mianowicie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną otrzymujących HEC. W publikacji dodatkowo brak jest dokładnych informacji dotyczących metodyki analizy, jednak ze względu na zgodność innych parametrów (horyzont czasowy analizy, porównywane interwencje) wyniki przedstawiono poglądowo w ramach walidacji konwergencji (rozd. 6.2).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania palonosetronu z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, ani w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (por. § 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów, jakie muszą spełniać analizy [35]). Poniżej w formie diagramu (Rysunek 4) opisano proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów. Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych publikacji nie wykluczonych w pierwszej analizie pełnych tekstów zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 99).

Rysunek 4.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych

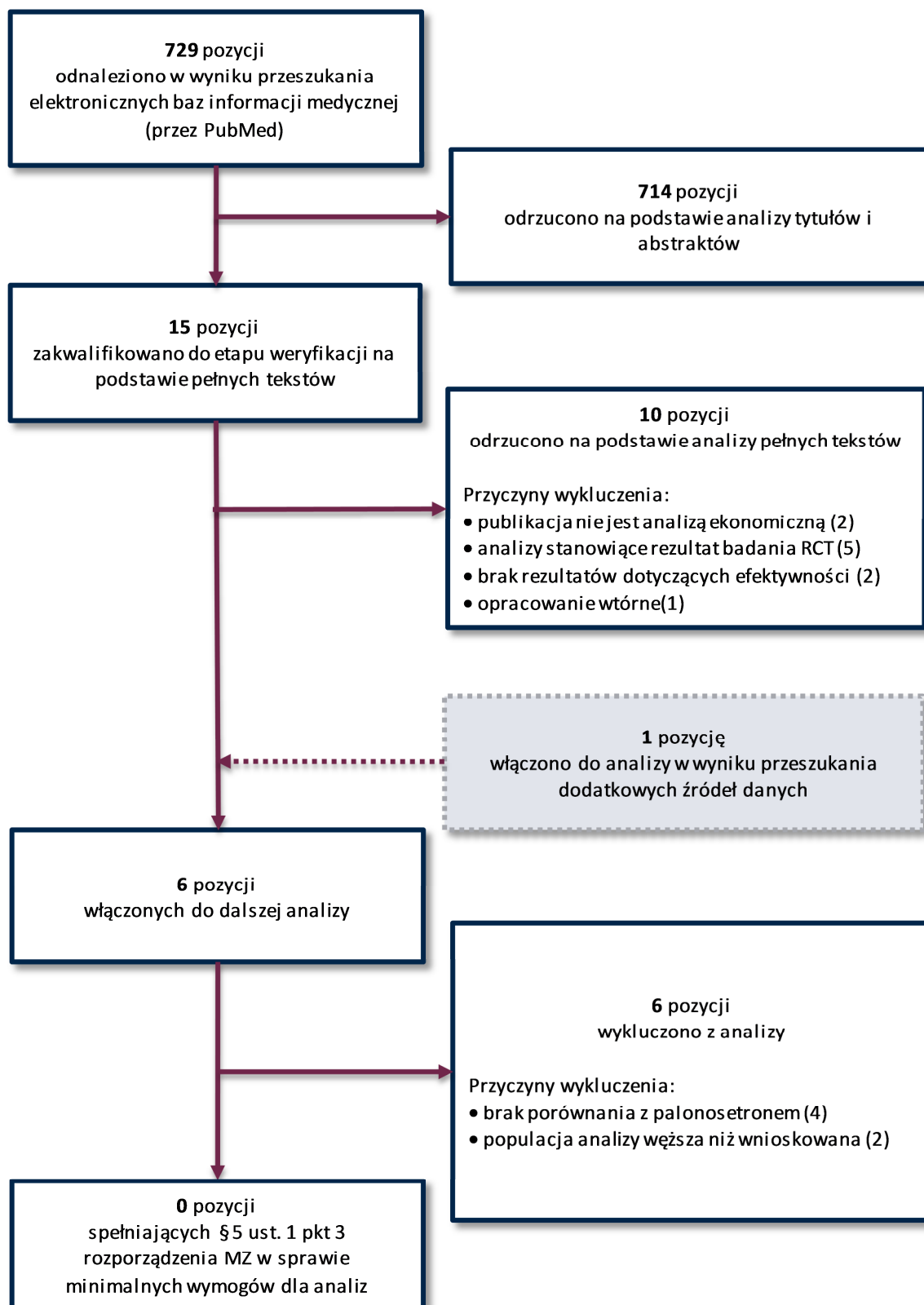


Tabela 99.
Odnalezione doniesienia dotyczące modeli ekonomicznych

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy, typ modelu	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj
Annemans 2008 [74]	MEC: pacjenci z rakiem piersi leczeni cyklofosfamidem +/- doksorubicyną lub epirubicyną; HEC: pacjenci otrzymujący chemioterapię opartą na cisplatynie (>70 mg/m ²)	MEC: APR p.o. + OND p.o. + DEX p.o. vs. OND p.o. + DEX p.o. HEC: APR p.o. + OND i.v. + DEX p.o. vs. OND i.v. + OND p.o. + DEX p.o.	CUA, drzewo decyzyjne	6 cykli o długości 21 dni	Perspektywa płatnika publicznego	Całkowita odpowiedź zdefiniowana jako brak wymiotów i brak leczenia ratunkowego w ciągu 5 dni od CTH MEC: QALY – APR 0,133; STD 0,119; inkrementalne 0,014; całkowita odpowiedź – APR 53%; STD 40%; inkrementalne 13% HEC: QALY – APR 0,142; STD 0,139; inkrementalne 0,003; całkowita odpowiedź – APR 72%; STD 61%; inkrementalne 11%	Belgia
Avritscher 2010 [76]	Pacjentki z rakiem piersi leczone antracykliną i cyklofosfamidem	Schematy: 1) OND + DEX 2) OND + DEX + APR (po niepowodzeniu leczenia we wcześniejszym cyklu) 3) OND + DEX + APR 4) PAL + DEX 5) PAL + DEX + APR (po niepowodzeniu leczenia we wcześniejszym cyklu) 6) PAL + DEX + APR	CUA, model Markowa	4 cykle o długości 21 dni	Perspektywa ubezpieczyciela	QALY: schemat 1) 0,1989 schemat 2) 0,2010 schemat 3) 0,2050 schemat 4) 0,2040 schemat 5) 0,2056 schemat 6) 0,2094	USA
Lordick 2007 [57]	Pacjenci otrzymujący chemioterapię z cisplatyną (>=70mg/m ²)	APR + ONDA + DEX [APR] vs. schemat standardowy: OND + DEX [STD]	CUA, drzewo decyzyjne	5 dni	Pacjent i płatnik publiczny	Całkowita odpowiedź: APR 67,5%, STD 47,5%, inkrementalne 20% QALY: APR 0,0097; STD 0,0080; inkrementalne 0,0017	Niemcy
Moore 2007 [77]	Pacjenci otrzymujący HEC opartą na cisplatynie (maks. 70mg/m ²)	3 schematy podawania: 1) Standardowy: OND i.v. + DEX p.o. 2) trójlekowy: OND i.v. + DEX p.o. + APR p.o. 3) Standardowy + trójlekowy (jeżeli w poprzednim cyklu wystąpiło CINV)	CUA, model Markowa	5 cykli o długości 28 dni	Perspektywa płatnika publicznego	QALY: schemat 1) 0,033 schemat 2) 0,040 schemat 3) 0,036	USA

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy, typ modelu	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj
Rely 2009 [56]	Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną otrzymujący HEC	PAL vs OND	CEA, drzewo decyzyjne	5 dni	Perspektywa służby zdrowia	Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (brak wymiotów i brak leczenia ratunkowego w ciągu 5 dni): PAL: 0,69; OND: 0,48	Meksyk
Zbrozek 1994 [87]	Pacjenci otrzymujący HEC	OND vs MCP	CUA, drzewo decyzyjne	24 h	Nie podano	inkrementalne QALY: 0,00014	USA

GRAN – granisetron, MCP – metoklopramid, TROP – tropisetron.

14.4. Wyniki – porównanie pośrednie – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę

14.4.1. Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED] dla palonosetronu, [REDACTED] dla ondansetronu, [REDACTED] dla ondansetronu w skojarzeniu z aprepitantem. Oszacowane różnice w QALY między analizowaną interwencją a komparatorami wynoszą: [REDACTED] dla ondansetronu, [REDACTED] dla ondansetronu w skojarzeniu z aprepitantem (Tabela 100).

Tabela 100.
Wyniki oceny klinicznej – populacja HEC —porównanie pośrednie

Lek	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]
QALY – wartość średnia [CI95%]			
Wartości bezwzględne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica względem palonosetronu	-	[REDACTED]	[REDACTED]

14.4.2. Wyniki oceny ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi [REDACTED], koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi [REDACTED], zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi [REDACTED]. Terapia palonosetronem [REDACTED] od terapii ondansetronem oraz [REDACTED] od terapii ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [REDACTED]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi [REDACTED].

W analizie wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR).

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [redacted]. Wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu w skojarzeniu z aprepitantem [redacted].

Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem są równe, wynosi [redacted]. Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem są równe, wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 101).

Tabela 101.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt innych leków (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 102).

Tabela 102.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę –porównanie pośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt innych leków (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Profilaktyka (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
CUR (QALY)	██████████	██████████		██████████	
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)				██████████	
Cena progowa dla CUR (QALY)			██████████		██████████
ICUR (zł)			██████████		██████████
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			██████████		██████████

Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi ██████████, koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi ██████████, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi ██████████.

Terapia palonosetronem [redacted] od terapii ondansetronem oraz [redacted] od terapii ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [redacted]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi [redacted].

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [redacted] [redacted]. Wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu w skojarzeniu z aprepitantem [redacted] [redacted].

Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem są równe, wynosi [redacted]. Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem są równe, wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 103).

Tabela 103.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę –porównanie pośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt innych leków (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem są równe, wynosi ██████████. Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem są równe, wynosi ██████████.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 104).

Tabela 104.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę –porównanie pośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt innych leków (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Profilaktyka (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
CUR (QALY)	██████████	██████████		██████████	
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)				██████████	
Cena progowa dla CUR (QALY)			██████████		██████████
ICUR (zł)			██████████		██████████
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			██████████		██████████

14.4.2.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 105). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż

Tabela 105. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne					
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR	
Scenariusz podstawowy												
Wariant K1												
Wariant K2												
Wariant K3												
Wariant K4												
Wariant K5												
Wariant K6												
Wariant K7												
Wariant K8												
Wariant K9												
Wariant P1												
Wariant P2												
Wariant P3												
Wariant HEC1												
Wariant HEC2												

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Wariant U1											
Wariant C1											

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (Tabela 106). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż

[Redacted text]

Tabela 106. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND+APR

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 107). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż

Tabela 107. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne					
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR	
Wariant P3												
Wariant HEC1												
Wariant HEC2												
Wariant U1												
Wariant C1												

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (Tabela 108). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż

Tabela 108. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND+APR

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne					
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR	
Scenariusz podstawowy												
Wariant K1												
Wariant K2												
Wariant K3												
Wariant K4												
Wariant K5												
Wariant K6												
Wariant K7												
Wariant K8												
Wariant K9												
Wariant P1												

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Wariant P2	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant P3	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant HEC1	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant HEC2	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant U1	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant C1	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

████████████████████

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 109). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Tabela 109. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant K1	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant K2	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant K3	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant K4	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant K5	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant K6	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (Tabela 110).

Tabela 110. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND+APR

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 111). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED]

Tabela 111. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (Tabela 112). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż

[Redacted text]

Tabela 112. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND+APR

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

14.4.2.3. Analiza PSA

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa płatnika publicznego

Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

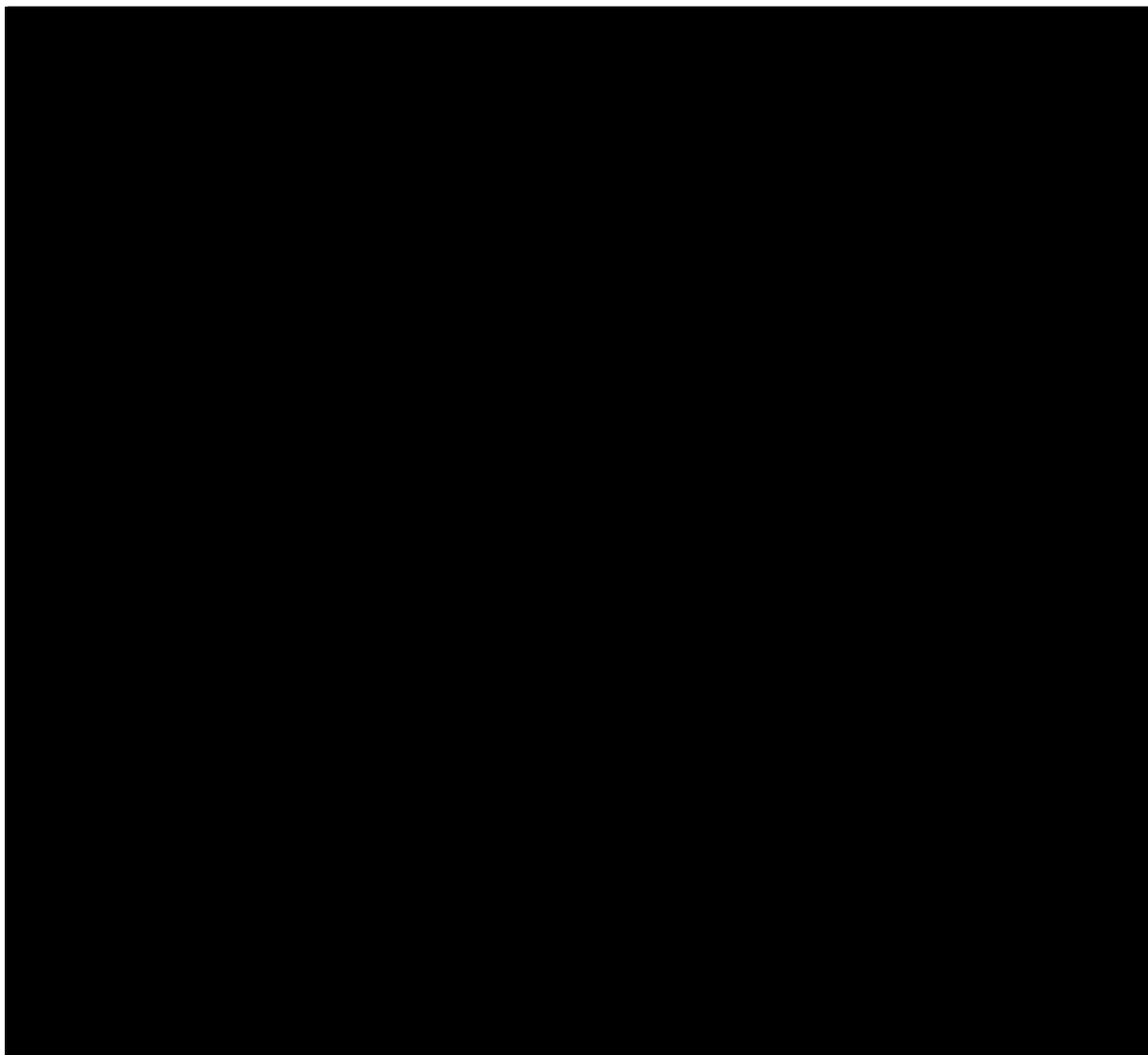
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 25.

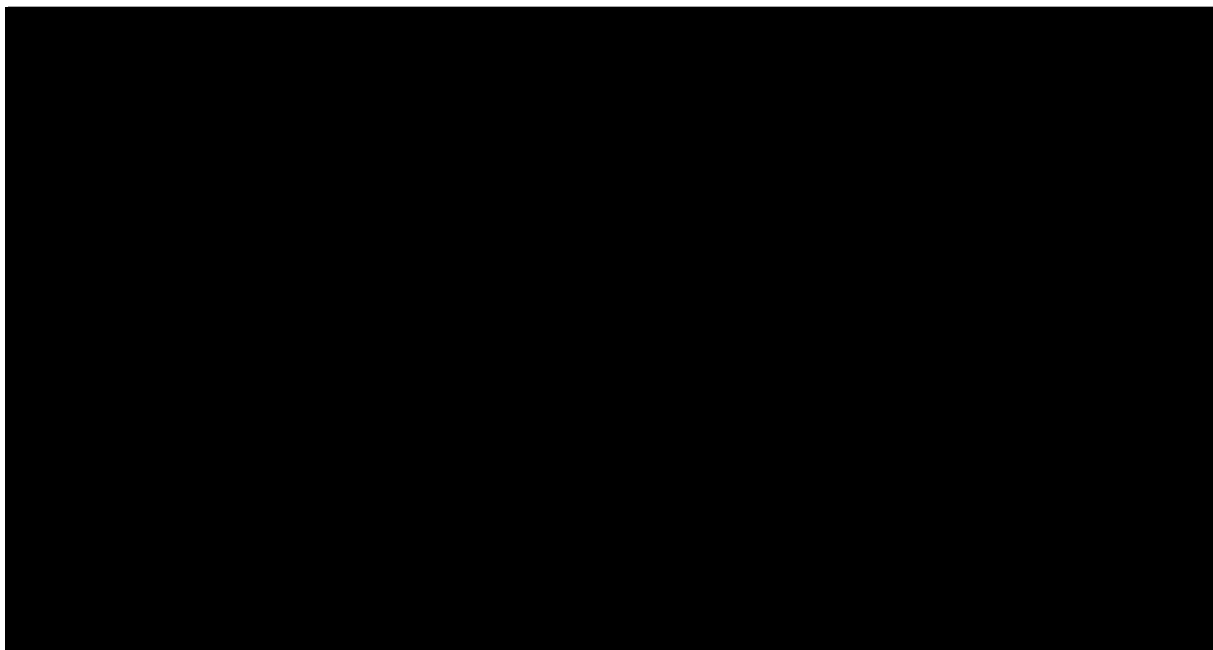
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 26.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



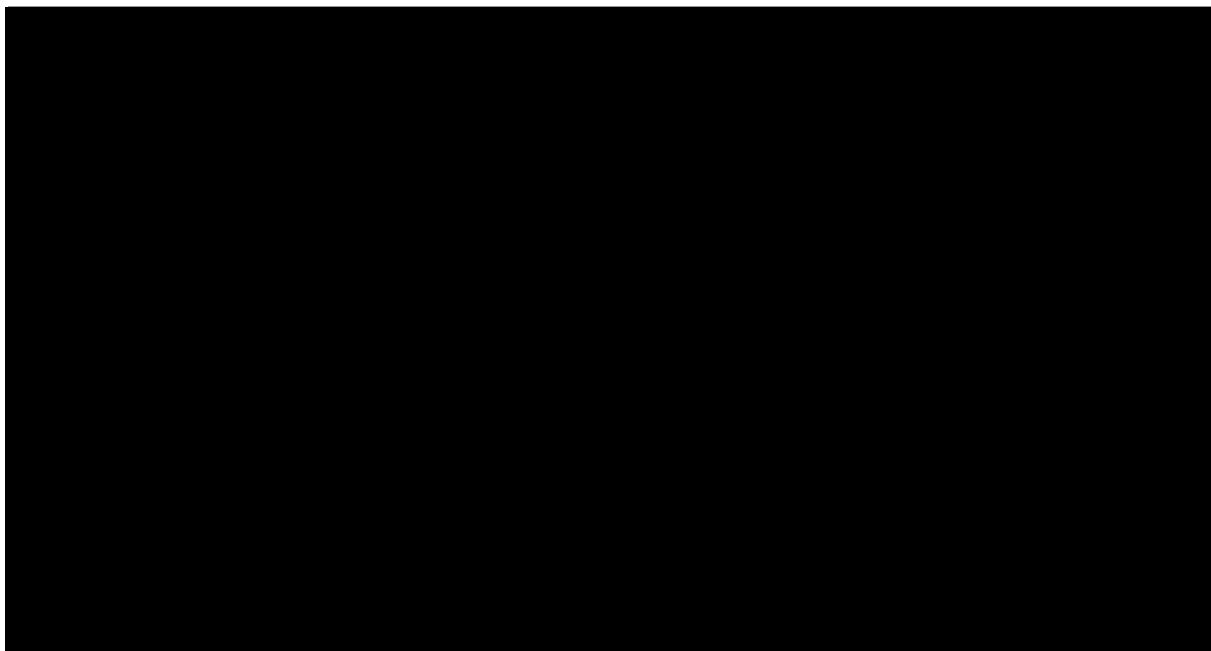
Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem pozwala stwierdzić, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 27.

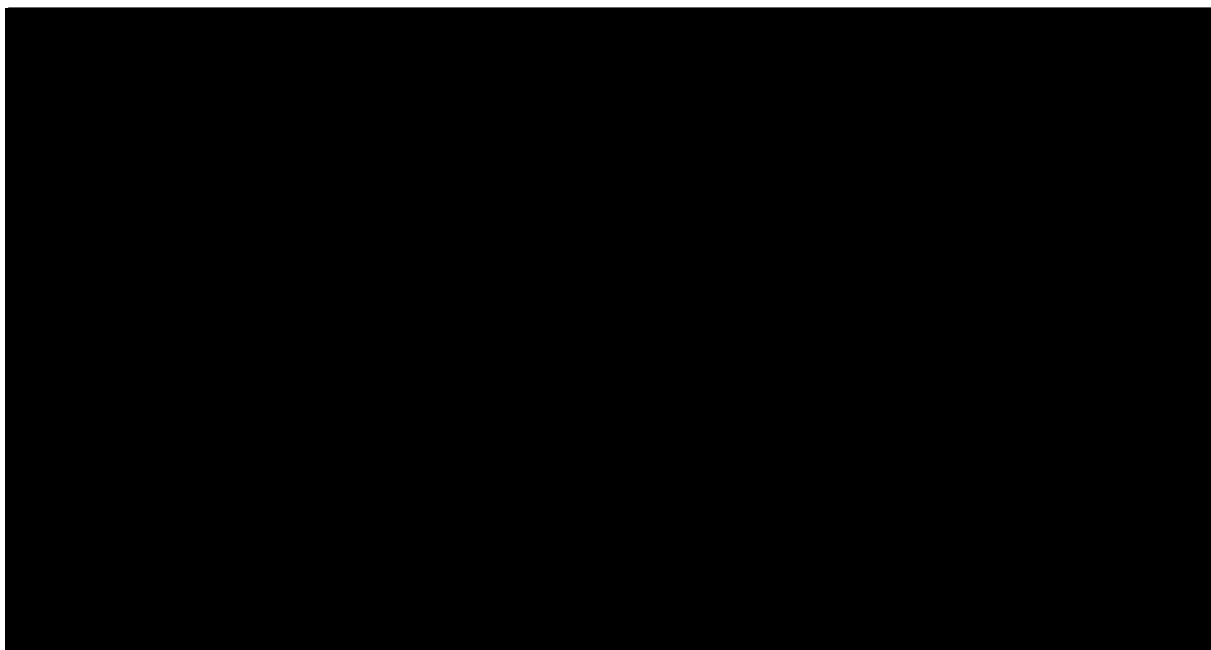
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

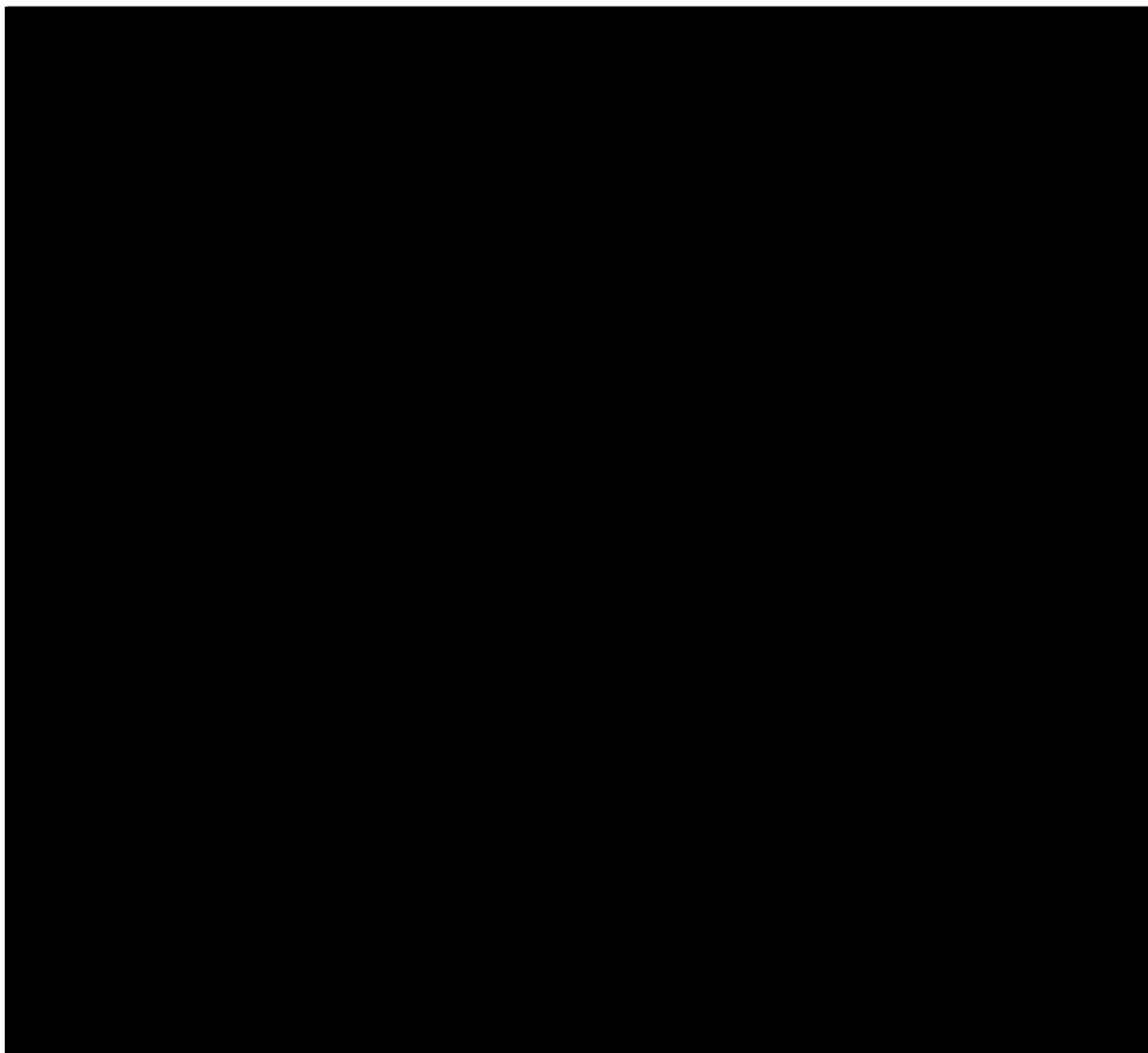
Wykres 28.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Wykres 29.

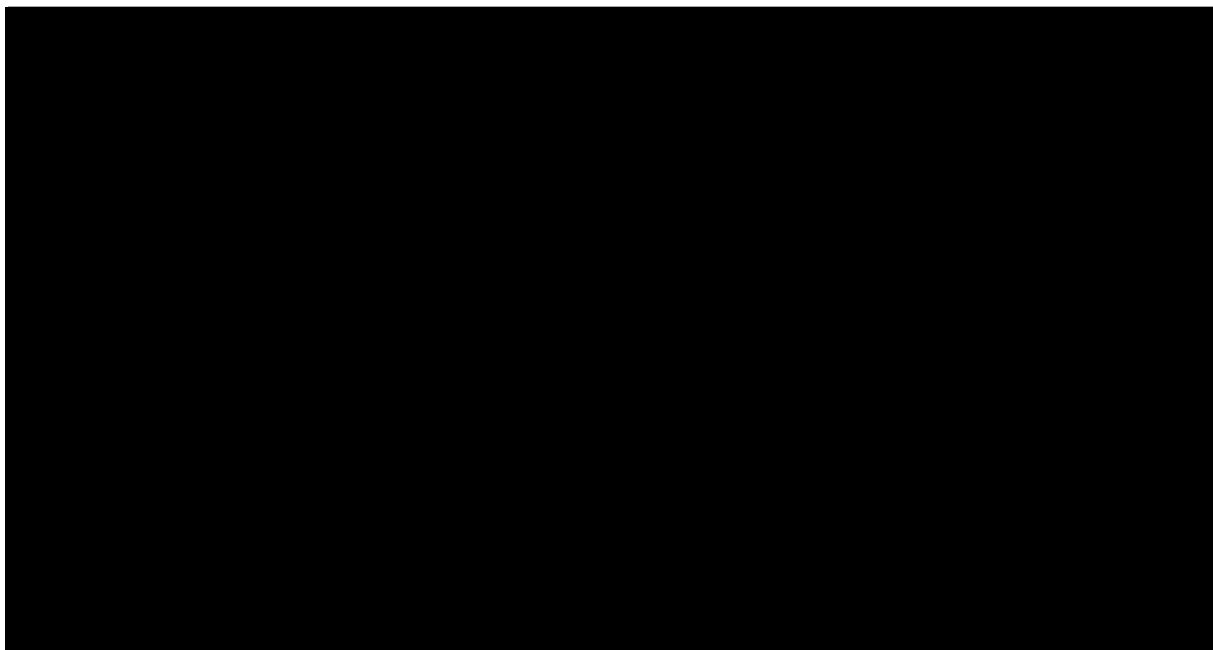
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 30.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



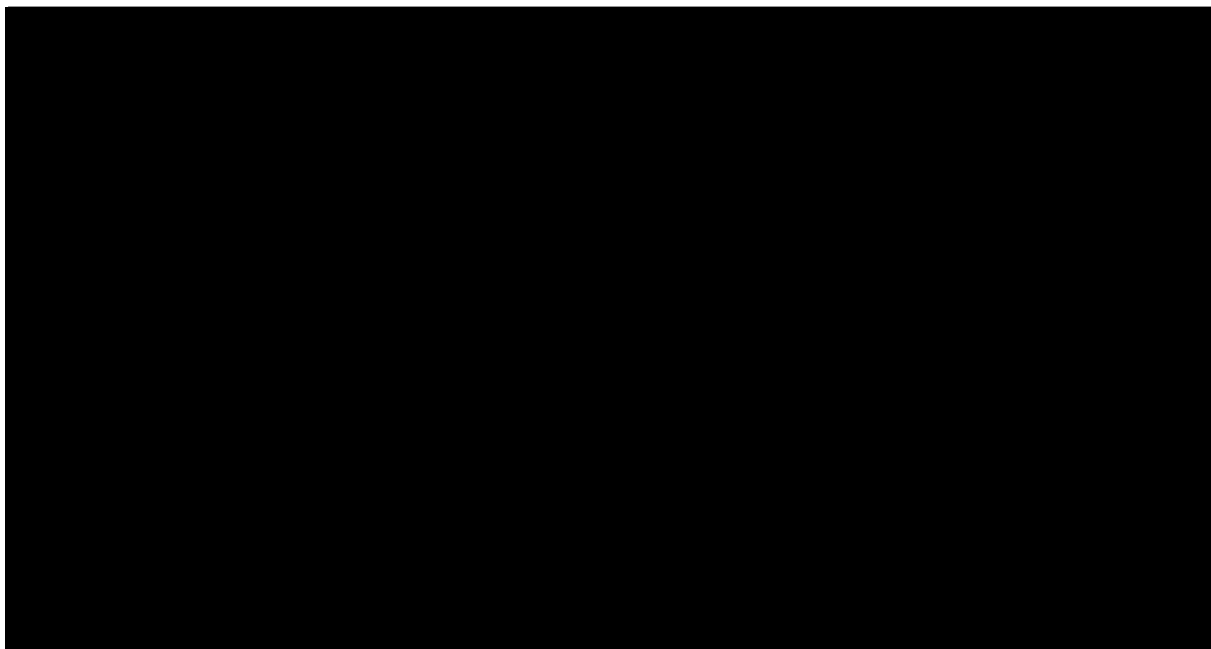
Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem pozwala stwierdzić, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 31.

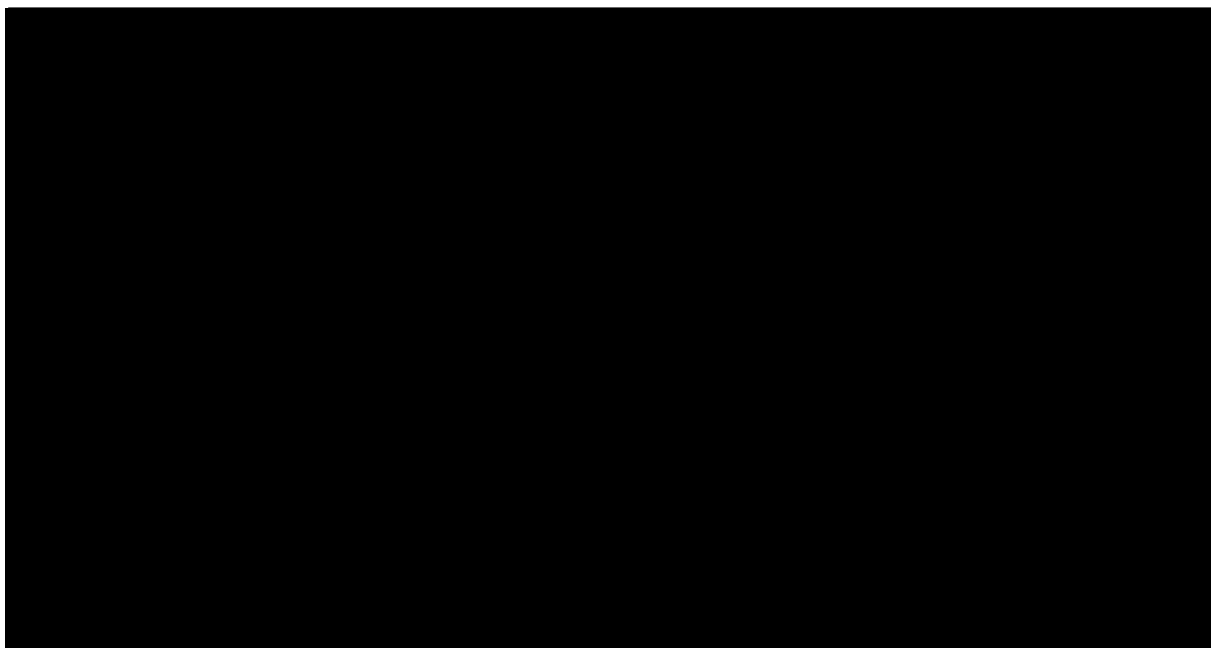
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 32.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 114).

Tabela 114.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie

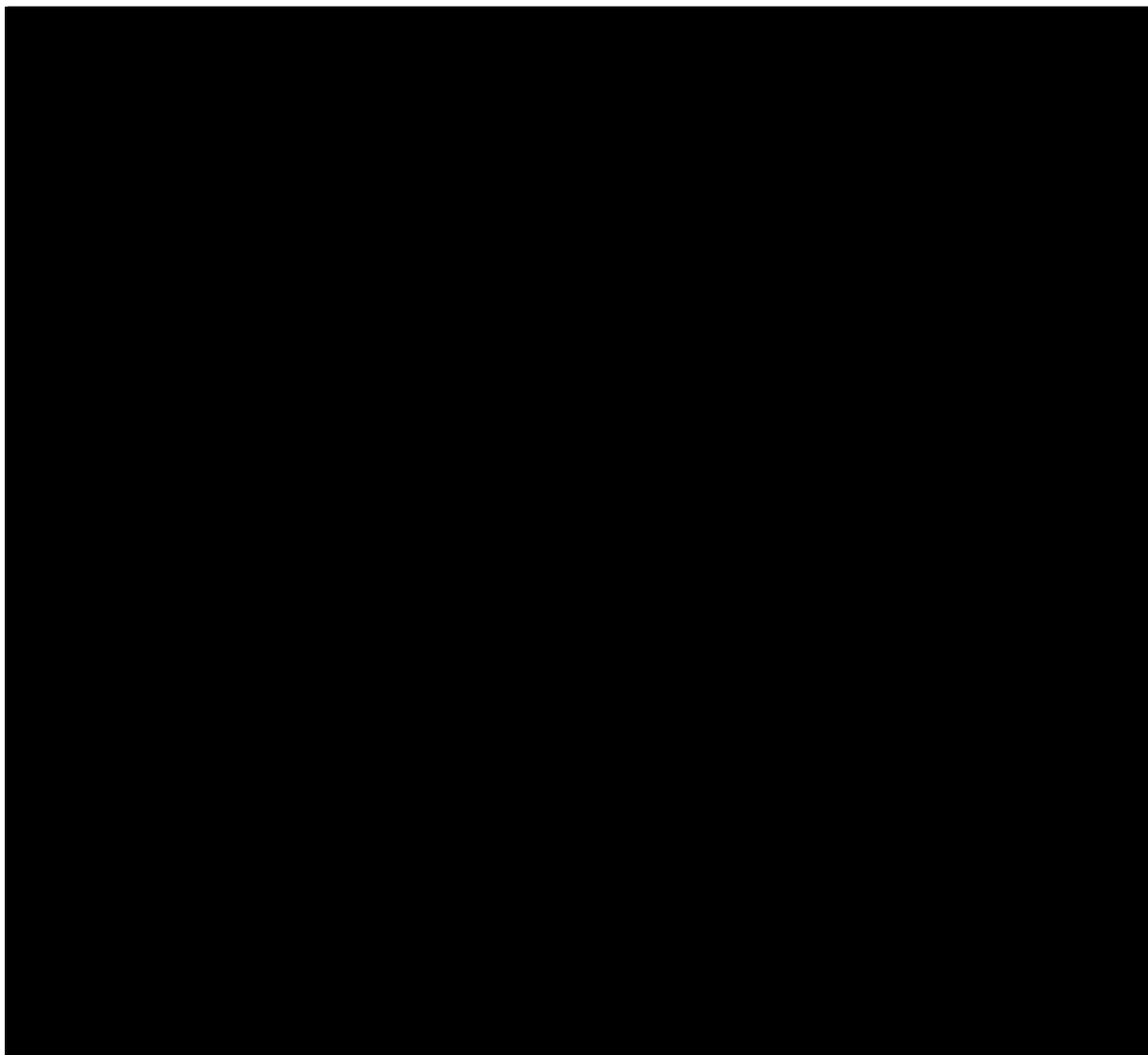
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PAL vs OND				
PAL vs OND + APR				

Perspektywa płatnika publicznego

Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że

Wykres 33.

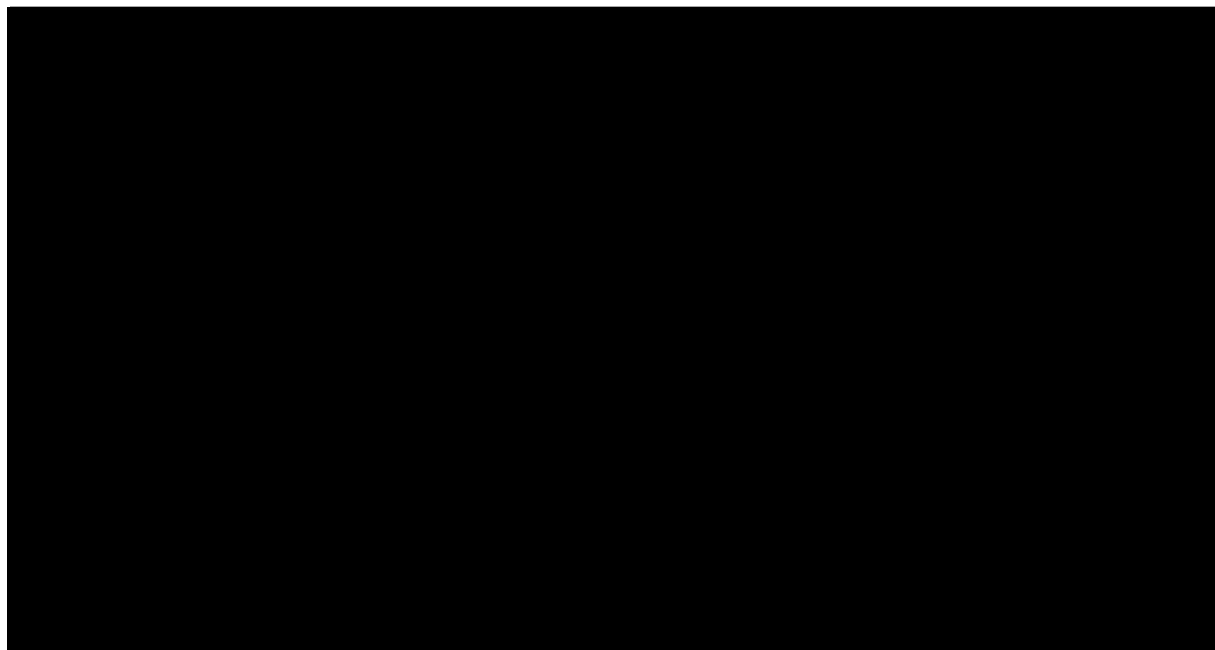
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 34.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem pozwala stwierdzić, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

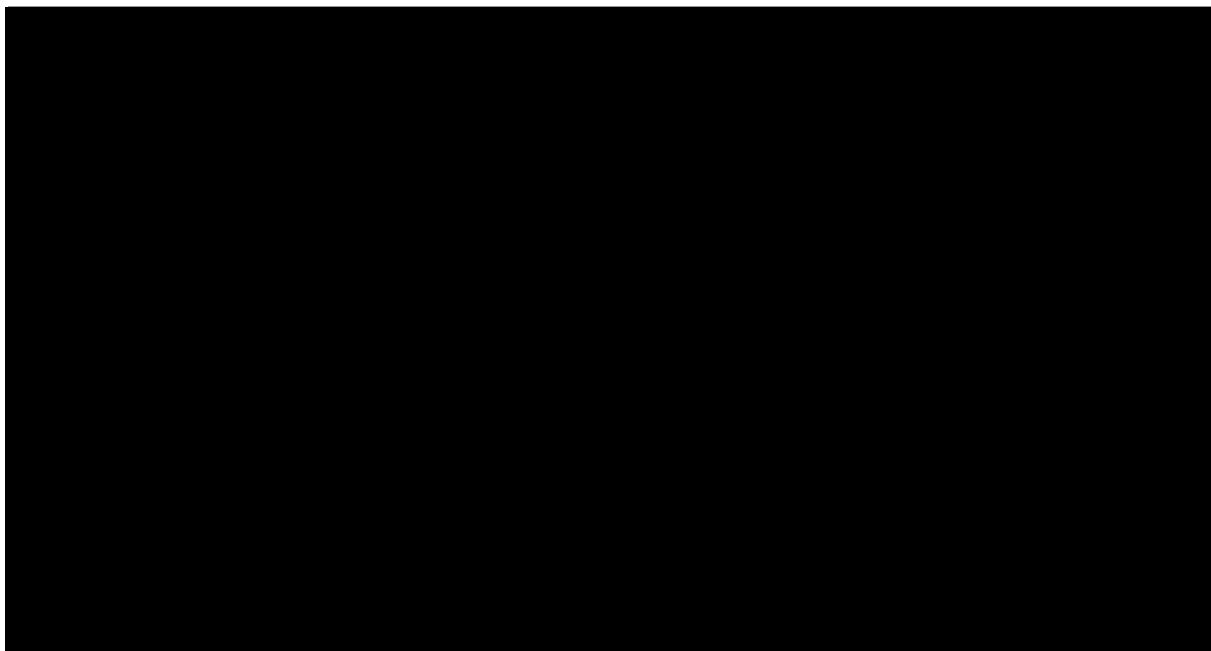
[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 35.

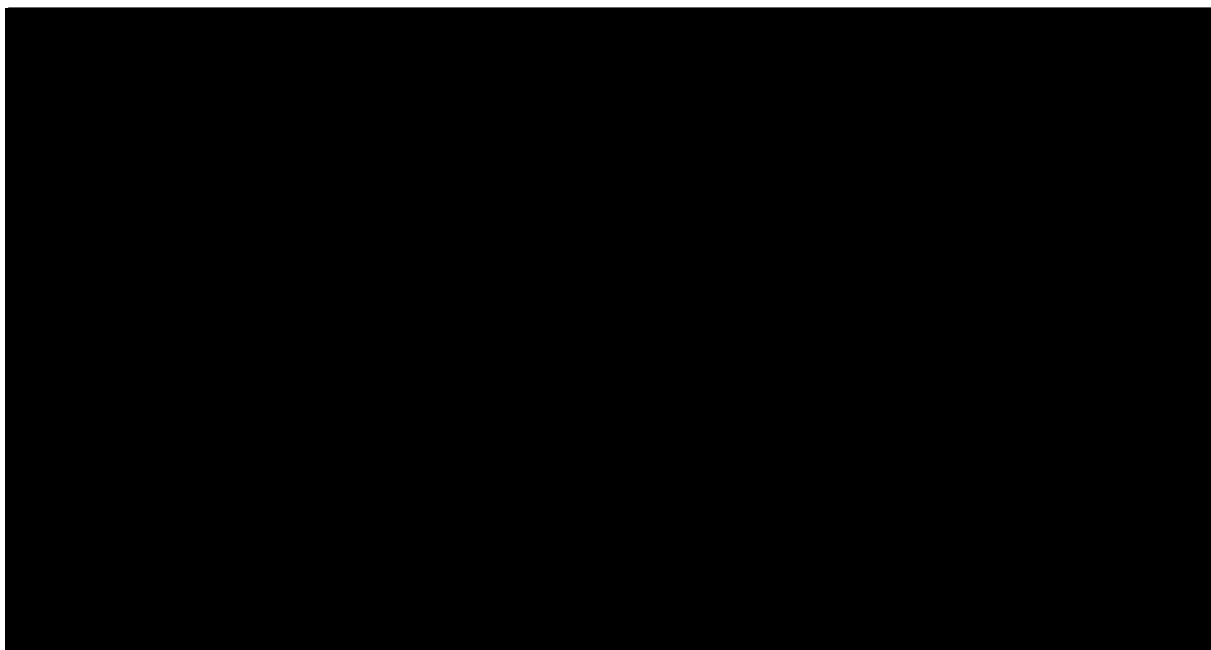
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 36.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 115).

Tabela 115.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie

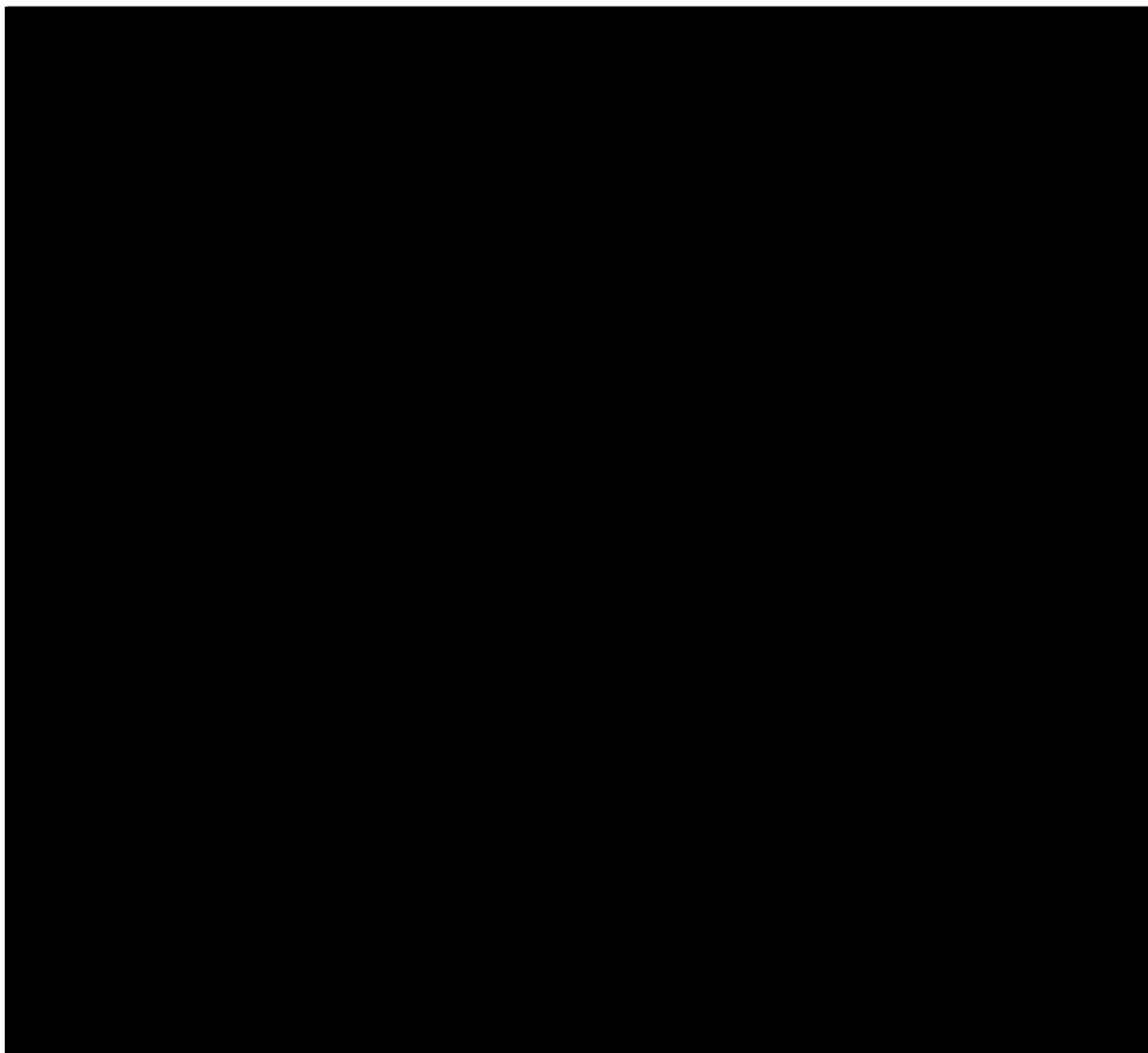
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PAL vs OND				
PAL vs OND + APR				

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Wykres 37.

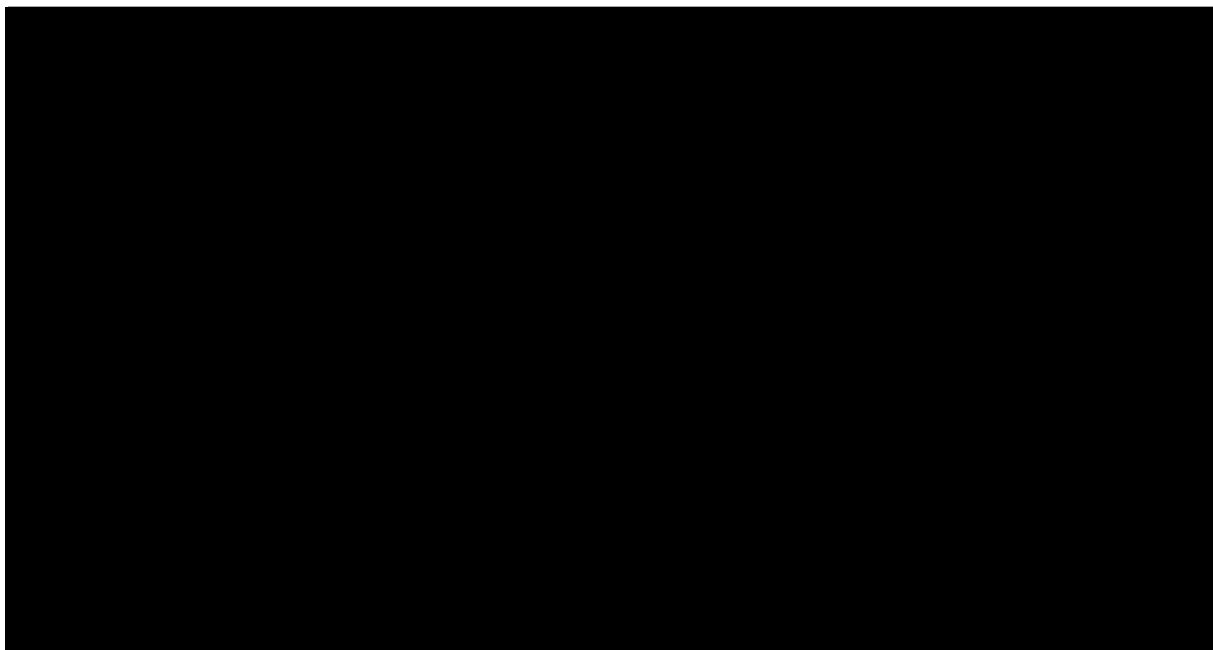
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 38.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



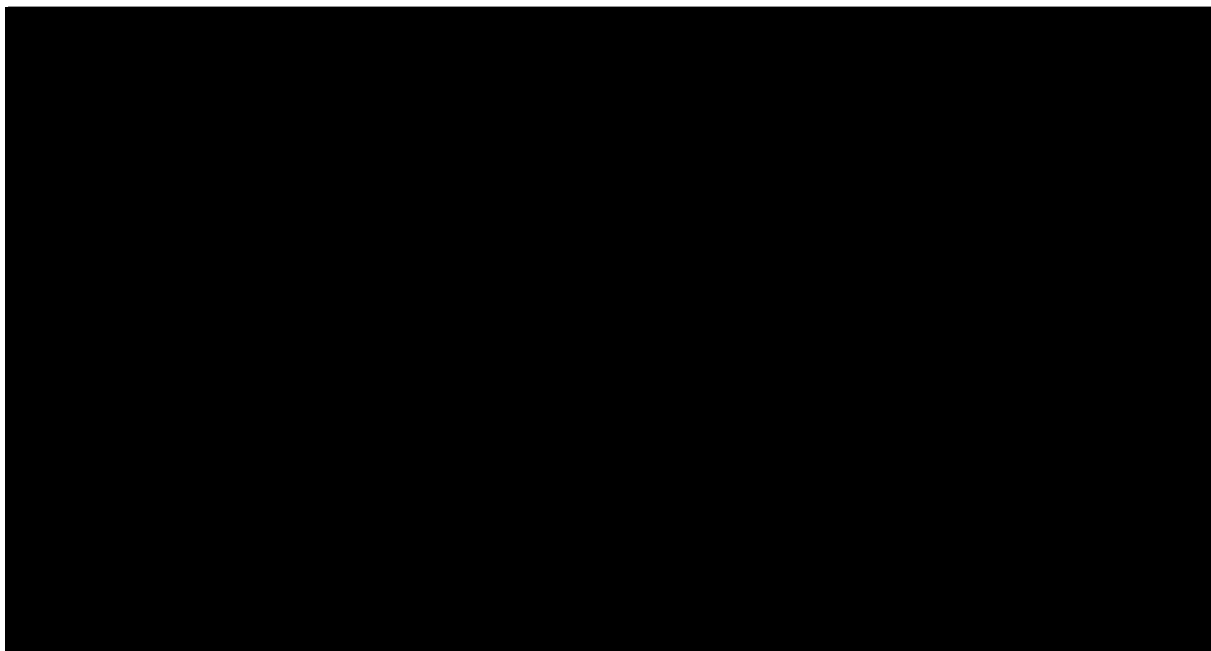
Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem pozwala stwierdzić, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 39.

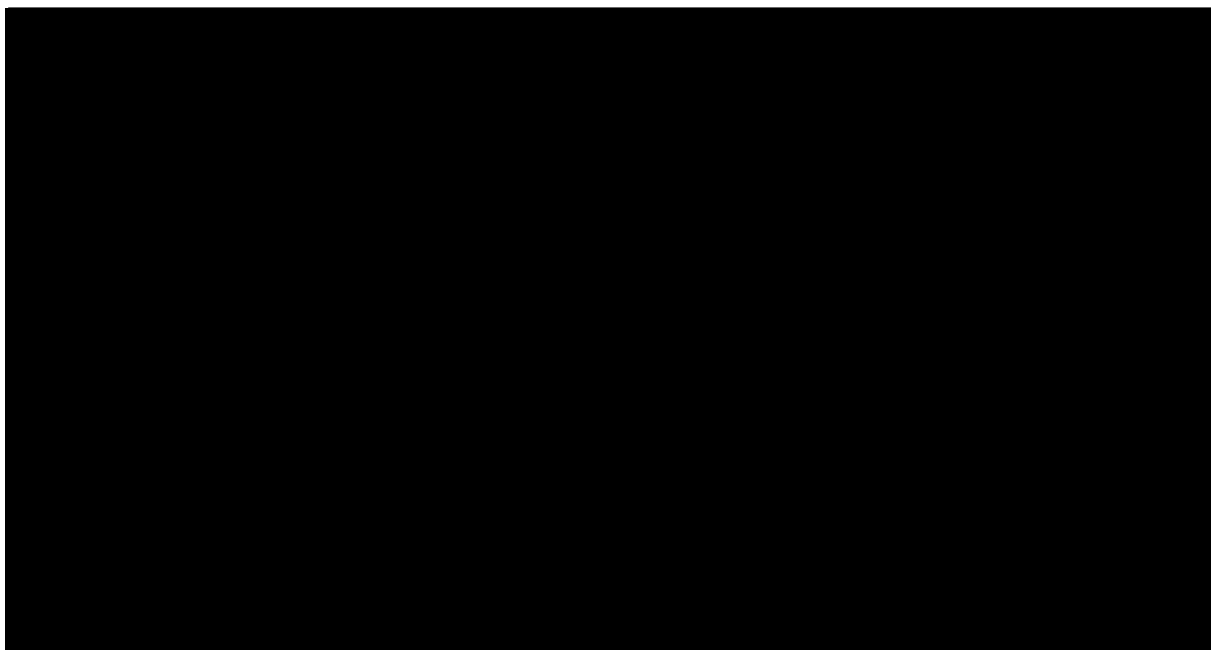
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 40.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę – porównanie pośrednie



Terapia palonosetronem [redacted] od terapii ondansetronem oraz [redacted] od terapii ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [redacted]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi [redacted].

W analizie wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR).

[redacted]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [redacted]. Wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu w skojarzeniu z aprepitantem [redacted].

Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem są równe, wynosi [redacted]. Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem są równe, wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 118).

Tabela 118.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii –porównanie pośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt innych leków (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Profilaktyka (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)					
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)					
Koszty całkowite (zł)					
QALY					
CUR (QALY)					
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)					
Cena progowa dla CUR (QALY)					
ICUR (zł)					
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)					

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi [REDACTED], koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi [REDACTED], zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi [REDACTED]. Terapia palonosetronem [REDACTED] od terapii ondansetronem oraz [REDACTED] od terapii ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [REDACTED]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED] [REDACTED]. Wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY

w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu w skojarzeniu z aprepitantem [REDACTED].

Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem są równe, wynosi [REDACTED]. Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem są równe, wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 119).

Tabela 119.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii –porównanie pośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt innych leków (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Profilaktyka (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)				[REDACTED]	
Cena progowa dla CUR (QALY)			[REDACTED]		[REDACTED]

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
ICUR (zł)					
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)					

Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi [REDACTED], koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi [REDACTED], zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi [REDACTED]. Terapia palonosetronem [REDACTED] od terapii ondansetronem oraz [REDACTED] od terapii ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi [REDACTED]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi [REDACTED].

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED]. Wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu w skojarzeniu z aprepitantem [REDACTED].

Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem są równe, wynosi [REDACTED]. Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem są równe, wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 120).

Tabela 120.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii –porównanie pośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt innych leków (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Profilaktyka (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
CUR (QALY)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)				██████████	
Cena progowa dla CUR (QALY)			██████████		██████████
ICUR (zł)			██████████		██████████
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			██████████		██████████

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu wynosi ██████████, koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem wynosi ██████████, zaś średni koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi ██████████. Terapia palonosetronem ██████████ od terapii ondansetronem oraz ██████████ od terapii ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między

palonosetronem a ondansetronem wynosi [REDACTED]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem wynosi [REDACTED].

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu [REDACTED]. Wartość ceny zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania palonosetronu zamiast ondansetronu w skojarzeniu z aprepitantem [REDACTED].

Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem są równe, wynosi [REDACTED]. Cena zbytu netto dla opakowania palonosetronu, przy której współczynniki kosztów-użyteczności dla terapii palonosetronem oraz ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem są równe, wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 121).

Tabela 121.
Wyniki analizy podstawowej – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii –porównanie pośrednie

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dawek podanych przed CTH (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt profilaktyki fazy późnej (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt innych leków (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Profilaktyka (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt przy niepowodzeniu leczenia (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Palonosetron Średnia [CI95%]	Ondansetron Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND Średnia [CI95%]	Ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem Średnia [CI95%]	Różnica PAL vs OND+APR Średnia [CI95%]
Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
CUR (QALY)	██████████	██████████		██████████	
Cena zbytu netto palonosetronu (zł)				██████████	
Cena progowa dla CUR (QALY)			██████████		██████████
ICUR (zł)			██████████		██████████
Cena progowa palonosetronu dla ICUR (zł)			██████████		██████████

14.5.2.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

████████████████████

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 122). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż ██████████

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

Tabela 122. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant K1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant K2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (Tabela 123).

Tabela 123. Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 124). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż

[Redacted text]

Tabela 124.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (Tabela 125).

[Redacted content]

Tabela 125.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

[REDAKTOWANE]

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 126). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tabela 126.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (Tabela 127).

Tabela 127.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem (Tabela 128). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż

Tabela 128.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (Tabela 129).

Tabela 129.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PAL vs OND

Scen.	Całkowite – palonosetron			Całkowite – ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	CUR	QALY	Koszty [PLN]	ICUR	Cena prog. ICUR	Cena prog. CUR
Scenariusz podstawowy											
Wariant K1											
Wariant K2											
Wariant K3											
Wariant K4											
Wariant K5											
Wariant K6											
Wariant K7											
Wariant K8											
Wariant K9											
Wariant P1											
Wariant P2											
Wariant P3											
Wariant HEC1											
Wariant HEC2											
Wariant U1											
Wariant C1											

14.5.2.3. Analiza PSA

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa płatnika publicznego

Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron pozwala stwierdzić, że [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

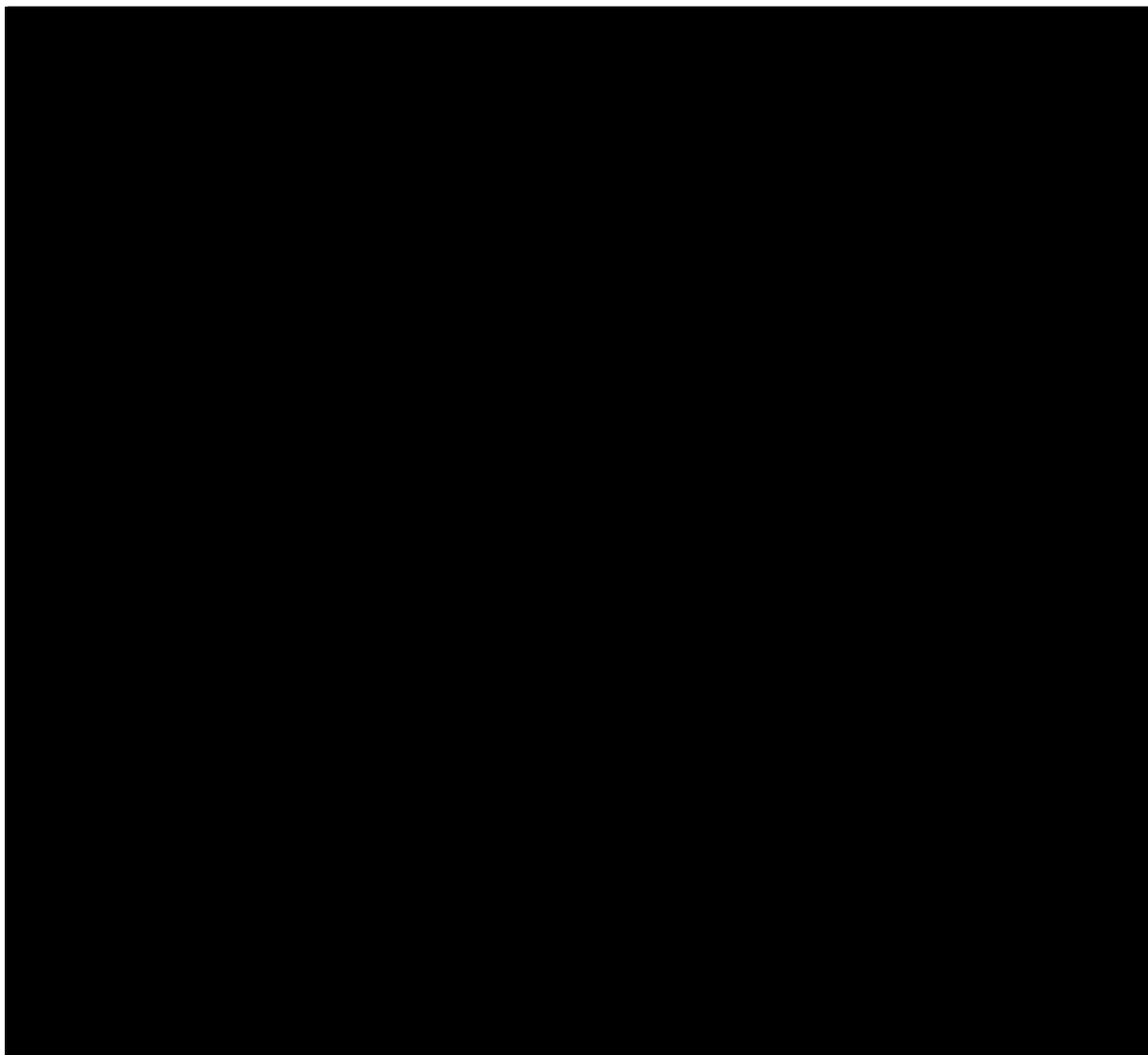
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 41.

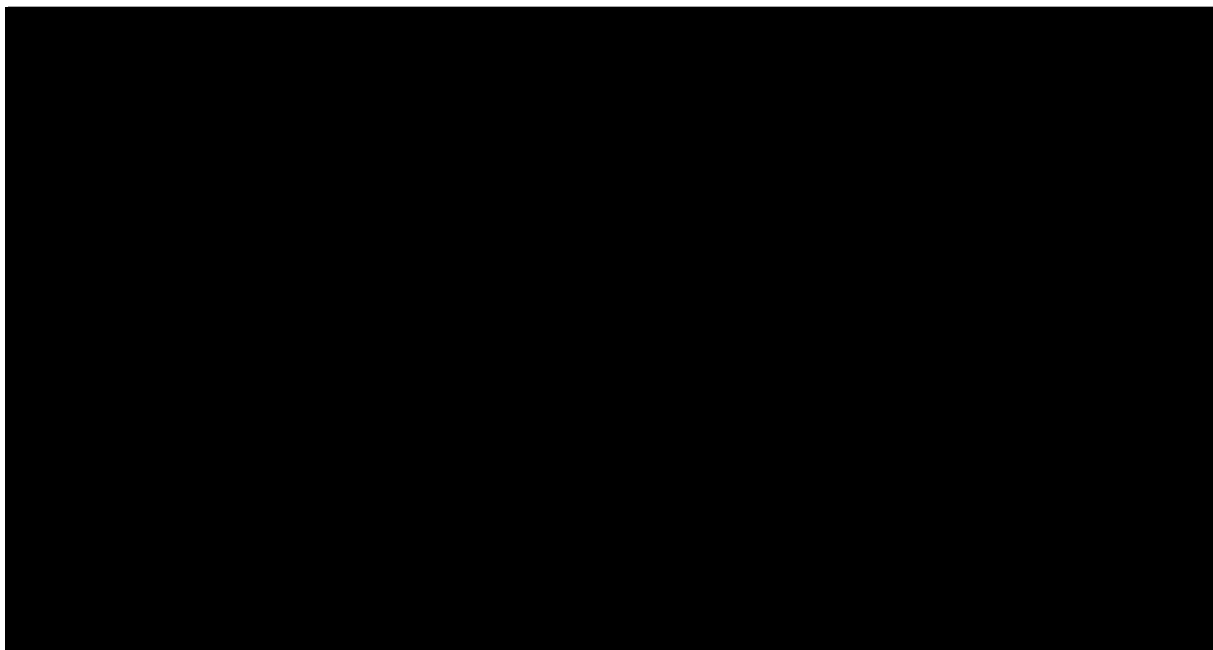
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 42.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



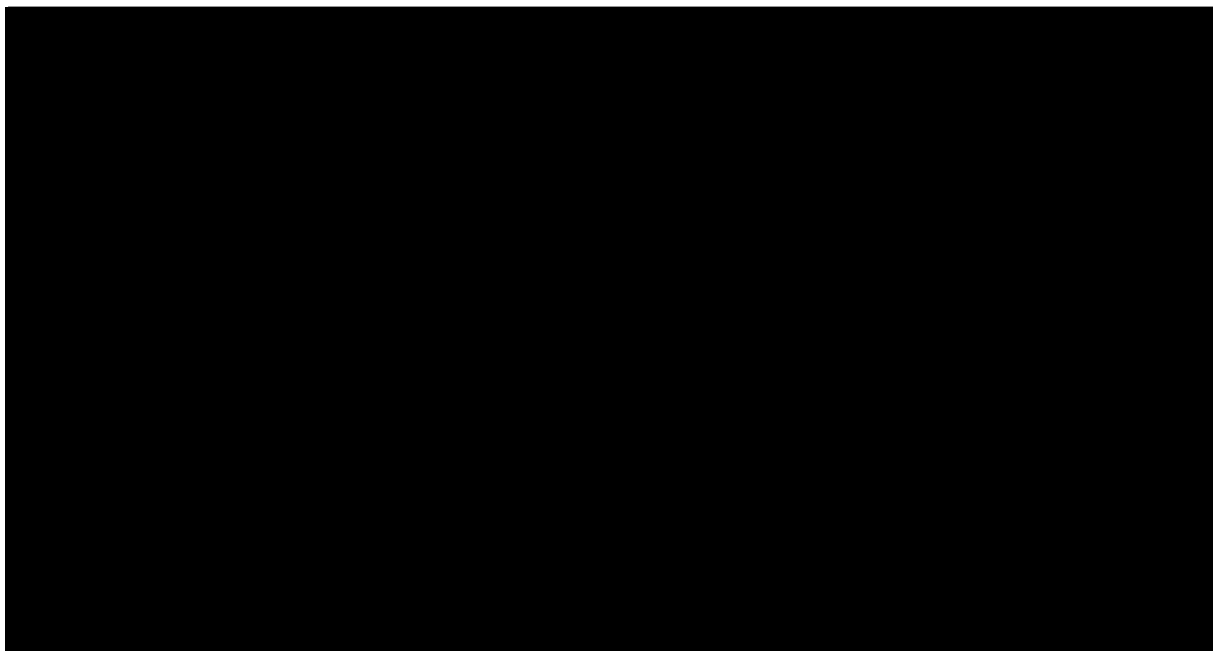
Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem pozwala stwierdzić, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 43.

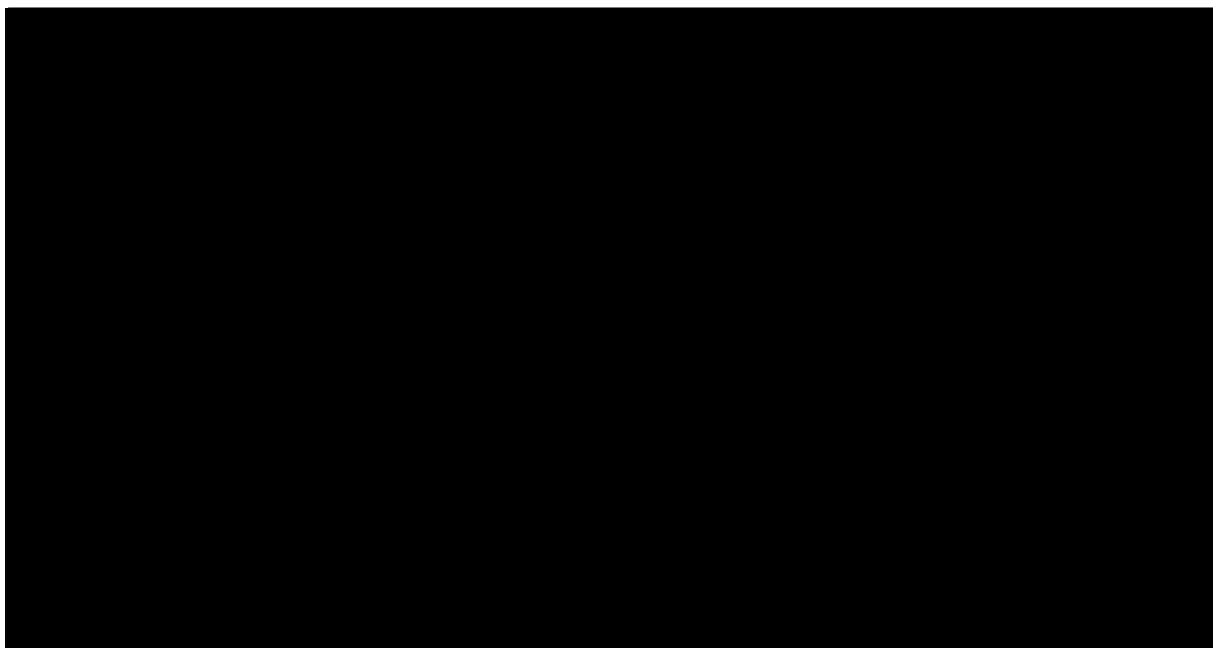
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 44.

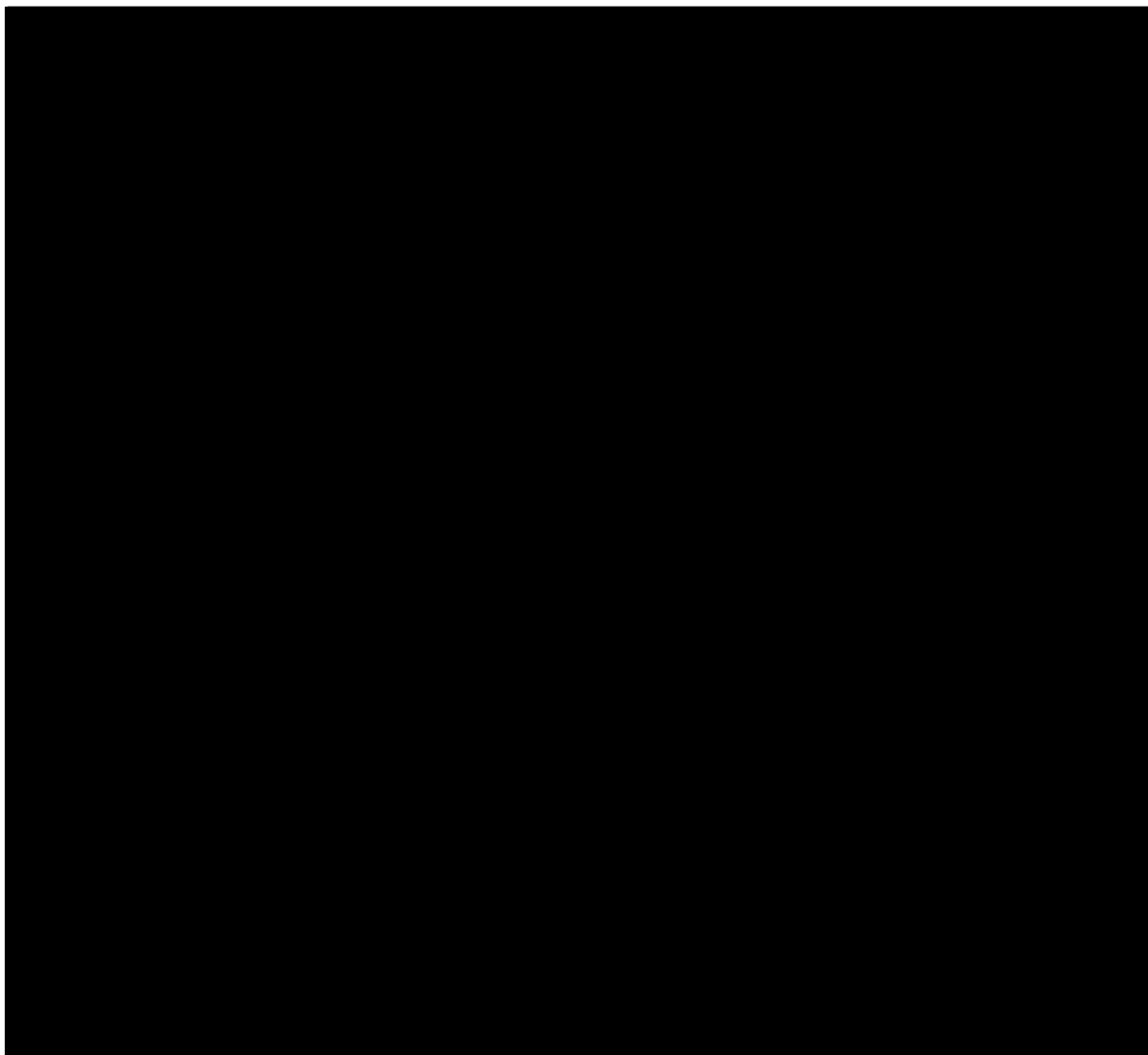
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 130).

Wykres 45.

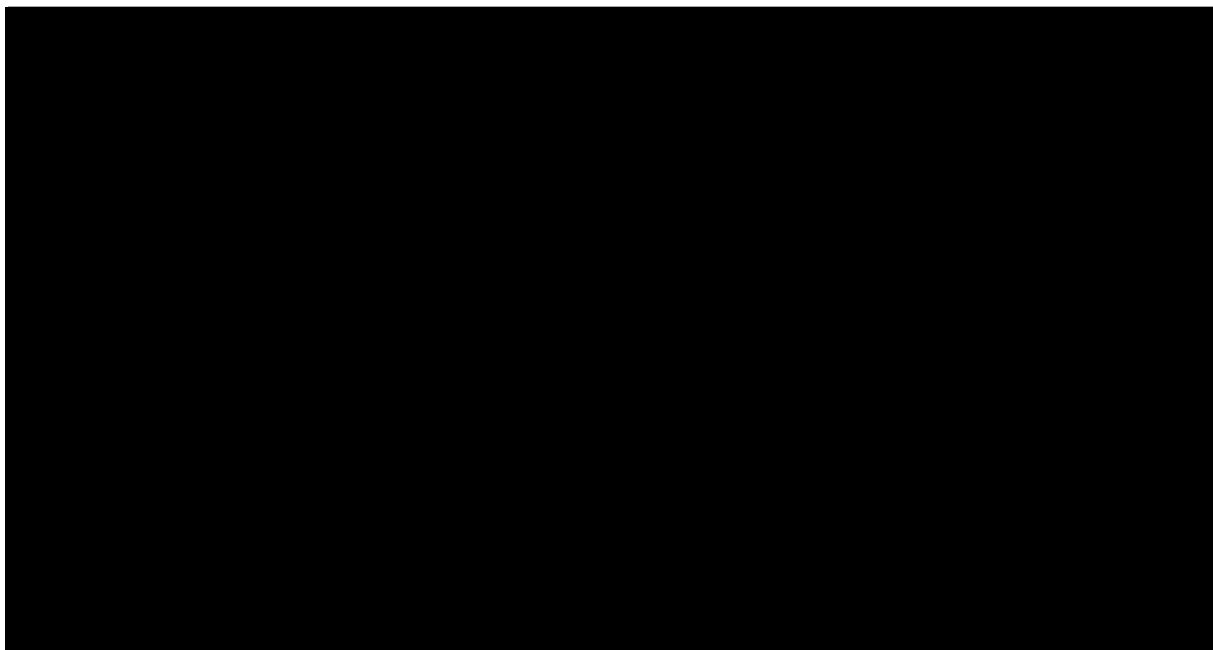
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 46.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



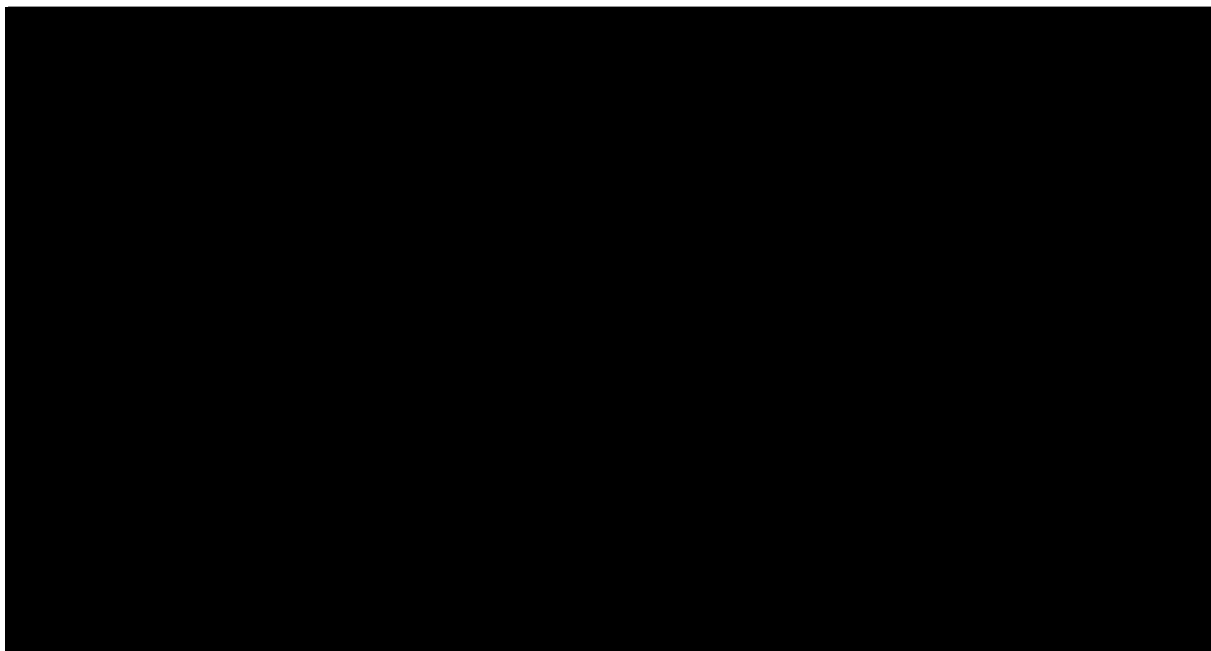
Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem pozwala stwierdzić, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 47.

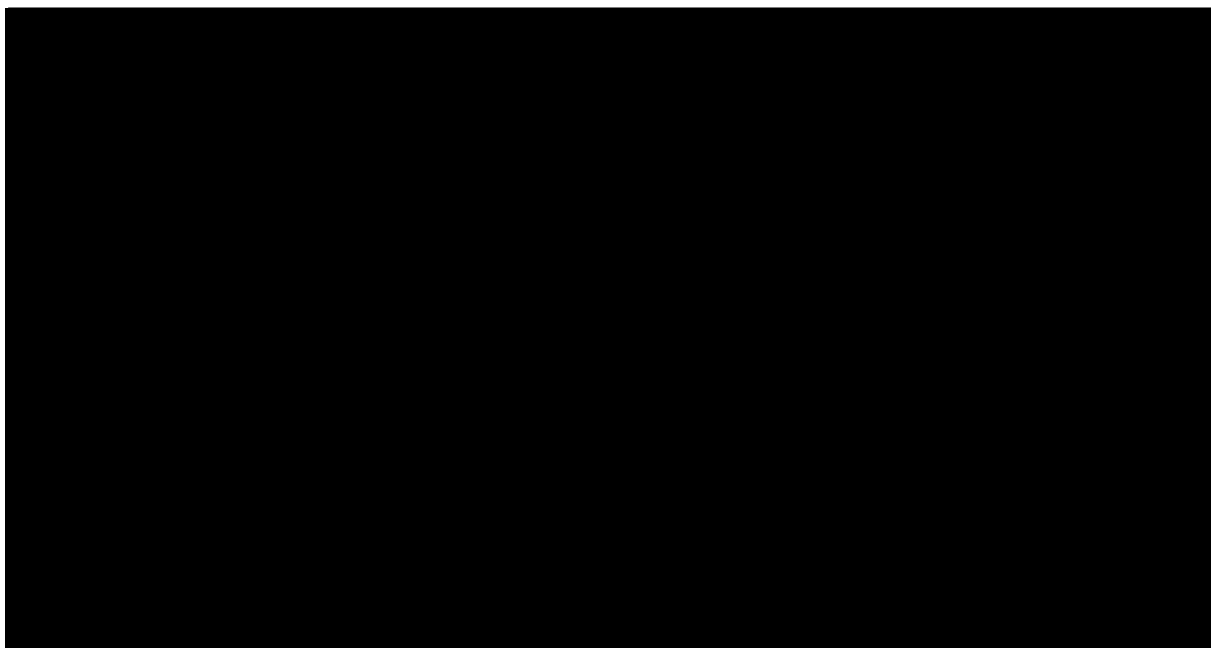
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 48.

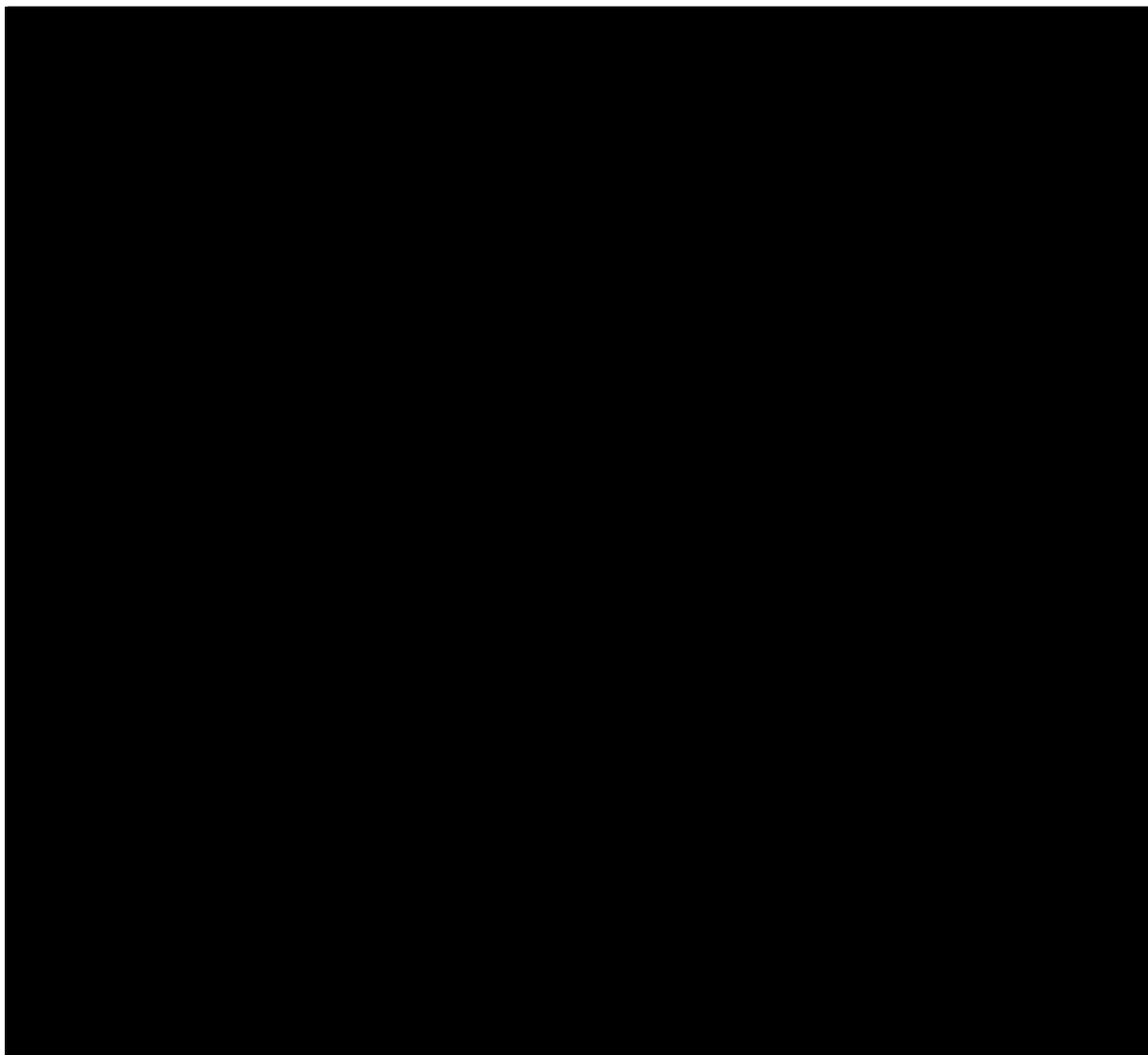
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 131).

Wykres 49.

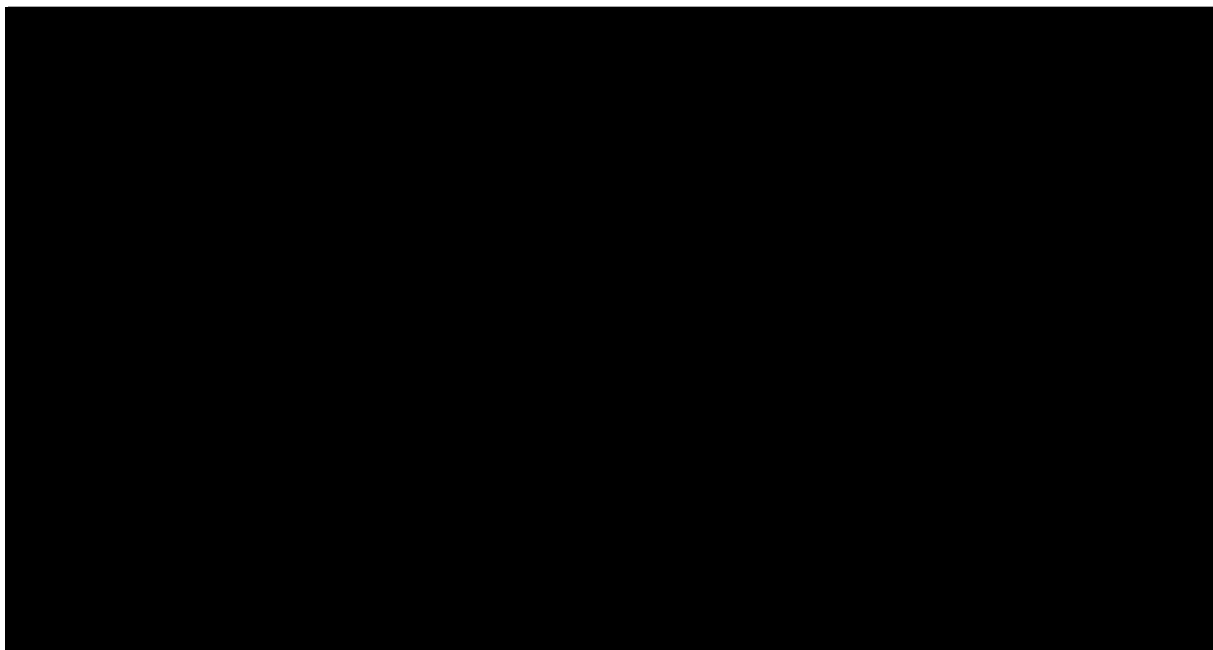
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 50.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



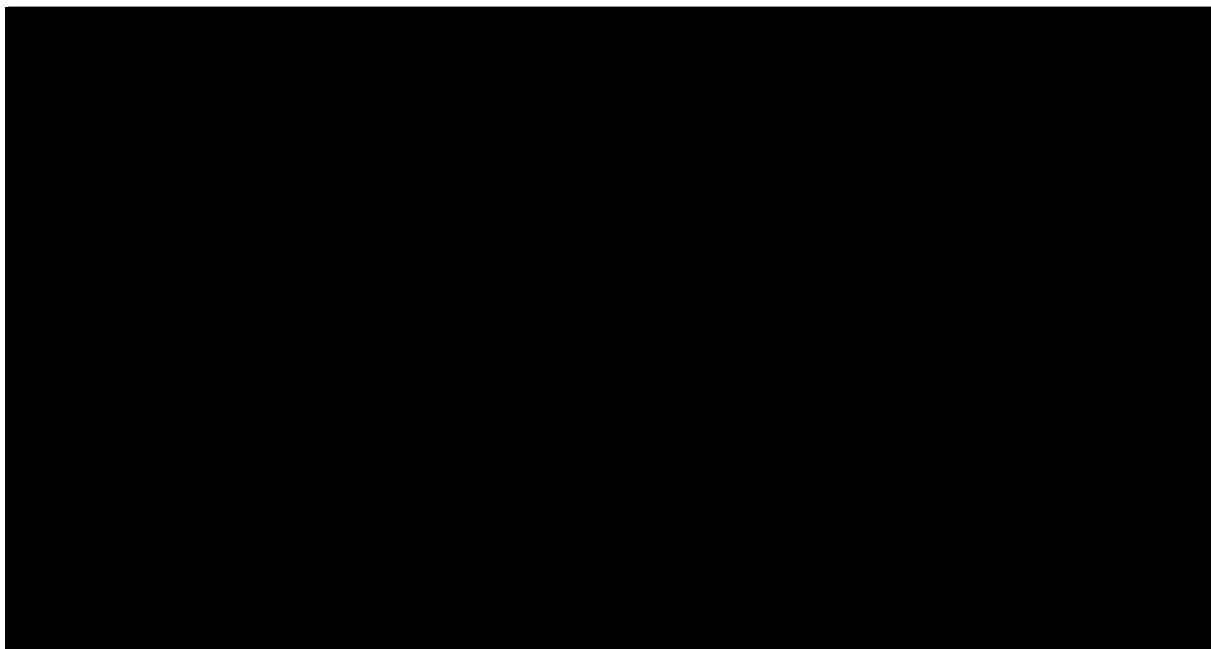
Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem pozwala stwierdzić, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 51.

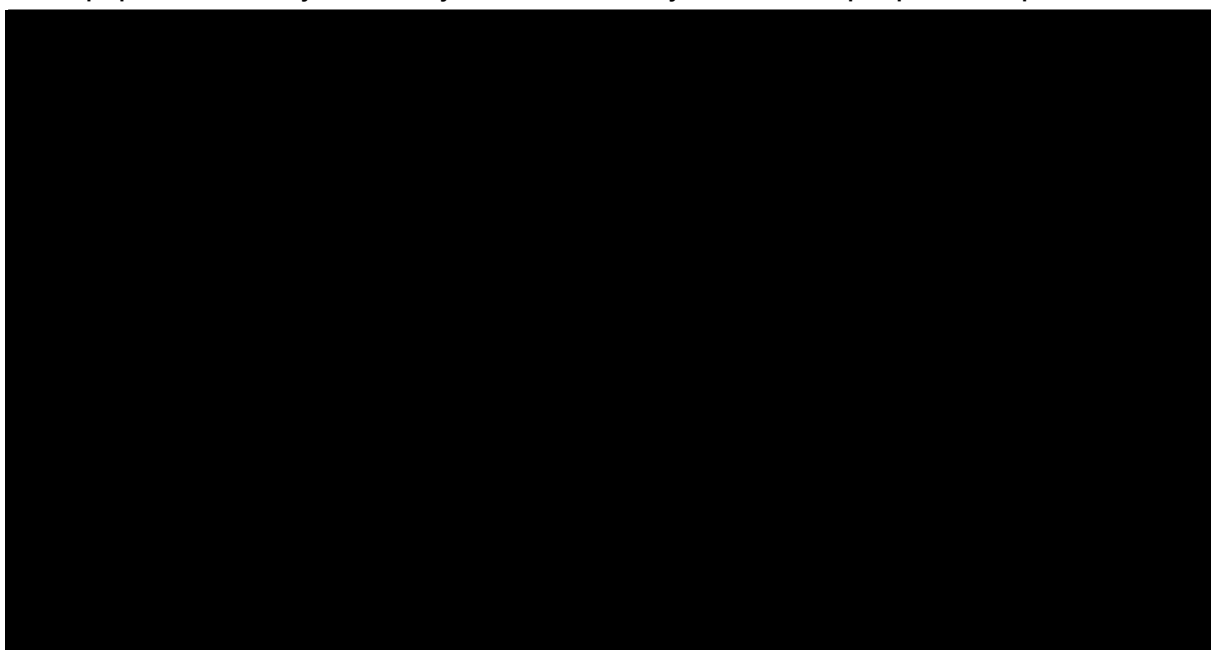
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 52.

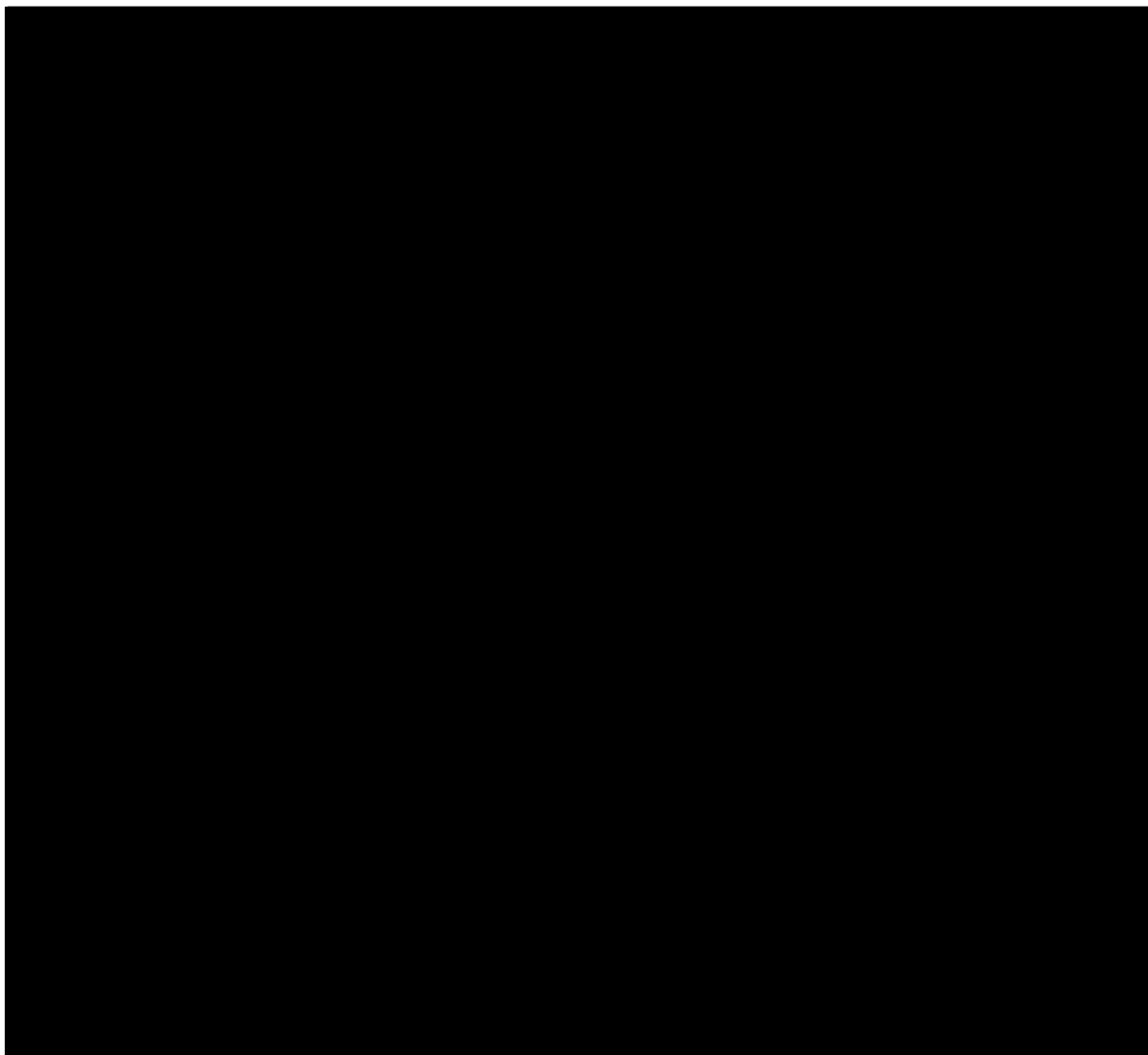
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 132).

Wykres 53.

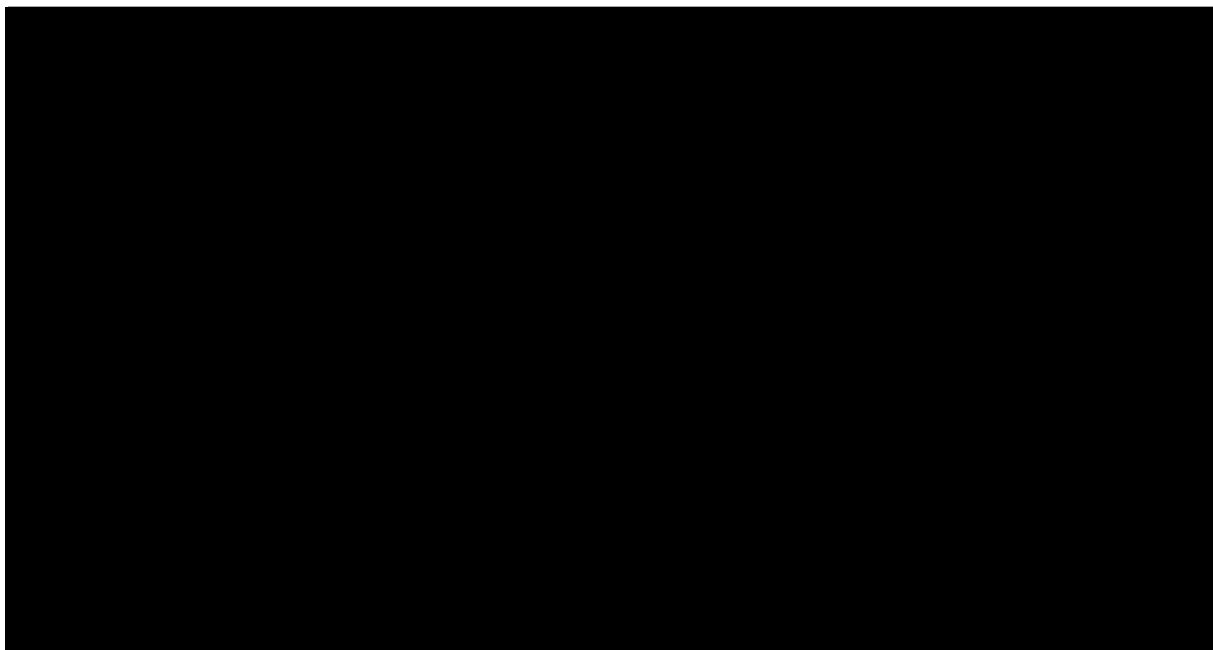
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 54.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



Analiza wykresu dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem pozwala stwierdzić, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

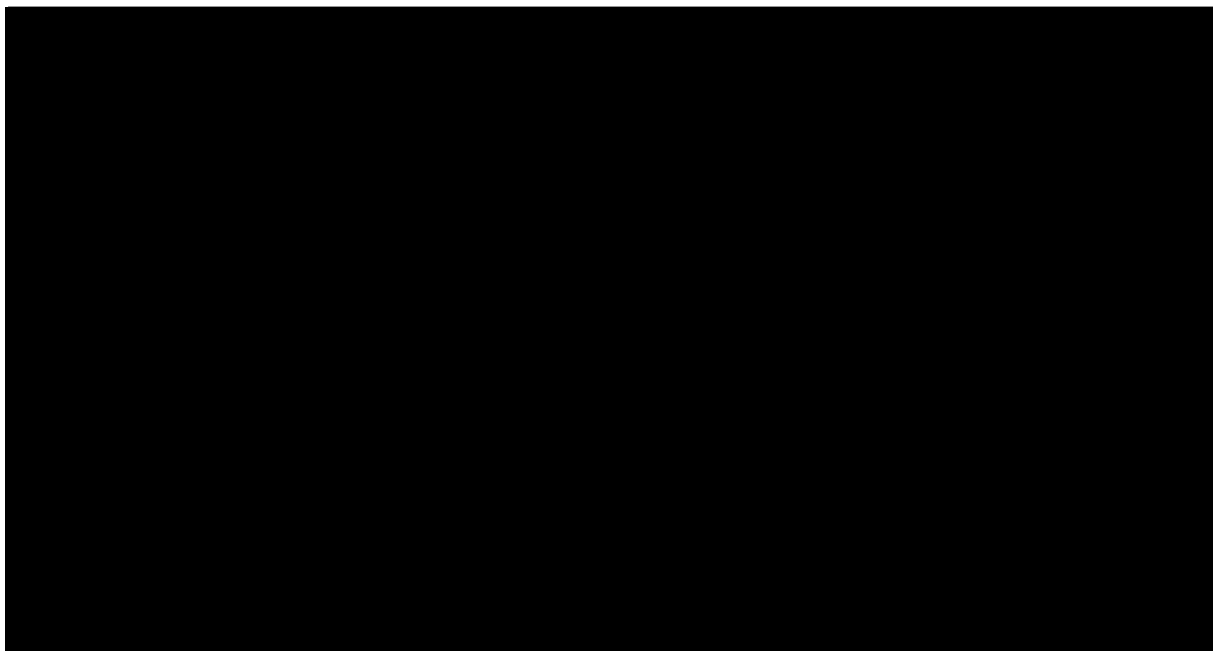
[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 55.

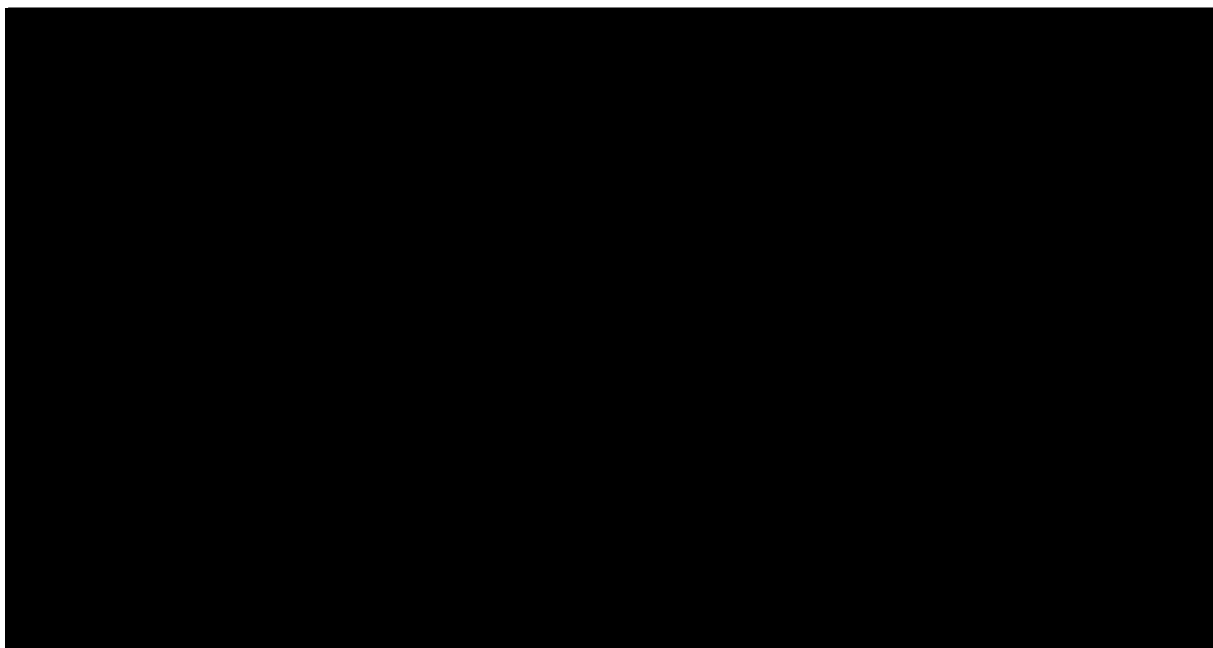
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania palonosetronu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem (interpretacja krzywej – por. rozdz. 5.1.2.1.1).

Wykres 56.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania palonosetron vs ondansetron w skojarzeniu z aprepitantem – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 133).

Tabela 133.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – populacja HEC – aprepitant finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – porównanie pośrednie

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PAL vs OND	■	■	■	■
PAL vs OND + APR	■	■	■	■