

ANALIZA EKONOMICZNA

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

Wersja 1.00



[REDACTED]

Projekt zakończono: 15.03.2013

Ostatnia aktualizacja: 12.08.2013

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[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:

[REDACTED]

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	9
1. Wprowadzenie	14
1.1. Cel	14
1.2. Problem zdrowotny	15
1.2.1. Definicja i podział	15
1.2.2. Epidemiologia	16
1.2.3. Diagnostyka i leczenie	17
1.3. Interwencja oceniana	18
Pazopanib [4]	18
1.4. Komparatory	20
1.4.1. Standardowe leczenie objawowe - BSC (Best Supportive Care)	20
1.4.2. Trabectedyna [20]	21
1.4.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów	22
1.4.4. Uzasadnienie metodyki analizy	23
2. Metodyka	24
2.1. Technika analityczna	24
2.2. Populacja docelowa	25
2.3. Perspektywa analizy	26
2.4. Horyzont czasowy analizy	27
2.5. Efekty zdrowotne	27
2.6. Koszty	27
2.7. Charakterystyka modelu	29
2.7.1. Założenia analizy	29
2.7.2. Struktura modelu	30
2.7.3. Stany w modelu	31
2.7.4. Prawdopodobieństwa przejść	32
2.7.5. Opcje modelu	33
2.8. Dyskontowanie	33
2.9. Korekta połowy cyklu	34
2.10. Próg opłacalności	34
2.11. Analiza wrażliwości	34

3. Dane źródłowe	37
3.1. Charakterystyka populacji.....	37
3.2. Dawkowanie i sposób podania	37
3.3. Dane dotyczące efektów zdrowotnych	38
3.3.1. Dane dotyczące prawdopodobieństwa progresji choroby	38
3.3.2. Dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu	40
3.4. Dane dotyczące bezpieczeństwa.....	41
3.5. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia.....	41
3.6. Koszty	43
3.6.1. Koszty leku.....	43
3.6.2. Instrument podziału ryzyka (RSS).....	45
3.6.3. Koszty podania leku	45
3.6.4. Koszty monitorowania terapii	45
3.6.5. Koszty opieki paliatywnej	46
3.6.6. Koszt chemioterapii po progresji choroby	46
3.6.7. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	47
4. Walidacja	49
4.1. Walidacja wewnętrzna	49
4.2. Walidacja konwergencji	49
4.3. Walidacja zewnętrzna	51
5. Wyniki – porównanie PAZ – BSC.....	53
5.1. Wyniki oceny klinicznej (PAZ – BSC)	53
5.2. Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	53
5.2.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – BSC z uwzględnieniem RSS	54
5.2.2. Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) z uwzględnieniem RSS	54
5.2.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. BSC) z uwzględnieniem RSS	55
5.3. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	59
5.3.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – BSC z uwzględnieniem RSS	59
5.3.2. Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) z uwzględnieniem RSS	60
5.3.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. BSC) z uwzględnieniem RSS	61
5.4. Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	64
5.4.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – BSC bez uwzględnienia RSS	64
5.4.2. Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) bez uwzględnienia RSS	65
5.4.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. BSC) bez uwzględnienia RSS	66
5.5. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	69
5.5.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – BSC bez uwzględnienia RSS	69

5.5.2.	Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) bez uwzględnienia RSS	70
5.5.3.	Analiza wrażliwości (PAZ vs. BSC) bez uwzględnienia RSS	71
6.	Zestawienie wyników PAZ - TRB	76
6.1.	Wyniki oceny klinicznej PAZ – TRB	76
6.2.	Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	76
6.2.1.	Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – TRB – perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	76
6.2.2.	CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) – perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	77
6.2.3.	Analiza wrażliwości (PAZ vs. TRB) z uwzględnieniem RSS.....	77
6.3.	Poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS	79
6.3.1.	Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – TRB – poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS.....	79
6.3.2.	CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) – poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS.....	79
6.3.3.	Analiza wrażliwości (PAZ vs. TRB) – poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS.....	80
6.4.	Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	81
6.4.1.	Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – TRB – perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	81
6.4.2.	CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) – perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	82
6.4.3.	Analiza wrażliwości (PAZ vs. TRB) bez uwzględnienia RSS.....	83
6.5.	Poszerzona perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS	84
6.5.1.	Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – TRB – poszerzona perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS.....	84
6.5.2.	CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) – poszerzona perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS.....	84
6.5.3.	Analiza wrażliwości (PAZ vs. TRB) bez uwzględnienia RSS.....	85
7.	Podsumowanie	87
7.1.	Porównanie pazopanibu z BSC	87
7.2.	Zestawienie pazopanibu z trabektedyną	89
8.	Wnioski.....	91
9.	Ograniczenia.....	93
10.	Dyskusja.....	95
11.	Bibliografia.....	97
12.	Spis tabel, wykresów i rysunków	100

13.Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej	103
14.Aneks	105
14.1. Analiza minimalizacji kosztów – CMA: PAZ-TRB	105
14.2. Analiza wrażliwości na podstawie danych z publikacji Oleszko	108
14.3. Strategie wyszukiwania	109
14.3.1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	109
14.3.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej	113
14.4. Metoda estymacji metodą rozkładu Weibulla	118
14.5. Metoda hazardu proporcjonalnego Coxa.....	119
14.6. Koszty leczenia działań niepożądanych	121
14.7. Parametry modelu.....	124
14.8. Odnalezione analizy ekonomiczne	129
14.9. Dane kosztowe - trabectedyna	131

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BSC	Leczenie objawowe (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywe akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik koszt-efektywność (<i>Cost Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete Response</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów chorych na raka
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FLIC	Kwestionariusz oceny dotyczący siły mięśni, ruchliwości stawów i obrzęków (<i>Functional Living Index for Cancer</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

MTM	Mięsak Tkanek Miękkich
MK	Mięsak Kości
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial Response</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCC	Rak nerkowokomórkowy (<i>Renal Cell Carcinoma</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Stabilna faza choroby (<i>Stable Disease</i>)
SE	Działania niepożądane (<i>Side Effects</i>)
SEr	Błąd standardowy regresji (<i>Standard Error Ratio</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów zastosowania pazopanibu (produkt leczniczy Votrient®) w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM) (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego). Produkt Votrient® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

Metodyka Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności. W celu przeprowadzenia symulacji przebiegu terapii związanych z MTM zastosowano model kohortowy, oparty na zmodyfikowanym Modelu Markowa z uwzględnieniem czasu. Zaimplementowany model obejmuje 5-letni (260 tygodni) horyzont czasowy, będący w praktyce, zgodnie z wynikami badań klinicznych, horyzontem dożywnym. Długość cyklu w modelu wynosi jeden tydzień. Wartości prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń modelowane są zgodnie z danymi uzyskanymi na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Prawdopodobieństwa przejść w modelu oparto na krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wyznaczonych w odnalezionych badaniach. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia przyjęto na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W modelu uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W obliczeniach uwzględniono następujące koszty: leków, podania leków, monitorowania, opieki paliatywnej, najlepszej terapii podtrzymującej BSC (ang. *best supportive care*), chemioterapii po progresji choroby, radioterapii paliatywnej po progresji choroby, leczenia działań niepożądanych (średnie roczne na pacjenta). W analizie wzięto również pod uwagę instrument dzielenia ryzyka zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny. W ramach niniejszej analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono porównanie terapii pazopanibu z BSC. Wyznaczono wartości QALY, LY, ICER oraz koszty całkowite porównywanych terapii. Ze względu na fakt, iż niemożliwe jest porównanie pazopanibu z trabektydyną (AK) zamiast współczynnika ICER wyznaczono zgodnie z minimalnymi wymaganiami współczynnik CER. Określono również wysokość ceny progowej dla pazopanibu.

Wyniki **Porównanie pazopanibu z BSC**

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności średnia długość życia skorygowana jakością wynosi [REDACTED] dla pazopanibu oraz [REDACTED] dla BSC. Stosowanie pazopanibu w miejsce BSC [REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta BSC wynosi [REDACTED]. Stosowanie pazopanibu w miejsce BSC [REDACTED]

Wartość ICER na uzyskanie dodatkowej jednostki QALY w przypadku stosowania pazopanibu wynosi [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania [REDACTED] pazopanibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności [REDACTED], wynosi dla wariantu podstawowego analizy [REDACTED] dla perspektywy płatnika publicznego.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki porównania pazopanibu z terapią BSC [REDACTED], [REDACTED]

Poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta BSC wynosi [REDACTED]. Stosowanie pazopanibu w miejsce [REDACTED]

Wartość ICER na uzyskanie dodatkowej jednostki QALY w przypadku stosowania pazopanibu wynosi [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto [REDACTED] pazopanibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności [REDACTED], wynosi dla wariantu podstawowego analizy [REDACTED] dla poszerzonej perspektywy płatnika.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki porównania pazopanibu z terapią BSC [REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta BSC [REDACTED]. Stosowanie pazopanibu w miejsce BSC jest [REDACTED]

Wartość ICER na uzyskanie dodatkowej jednostki QALY w przypadku stosowania pazopanibu wynosi [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto [REDACTED] pazopanibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności [REDACTED], wynosi dla wariantu podstawowego [REDACTED] dla perspektywy płatnika publicznego.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki

porównania pazopanibu z terapią BSC [REDACTED]

Poszerzona perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej [REDACTED]

Średni koszt leczenia jednego pacjenta BSC wynosi [REDACTED] Stosowanie pazopanibu w miejsce [REDACTED]

Wartość ICER na uzyskanie dodatkowej jednostki QALY w przypadku stosowania pazopanibu wynosi [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto [REDACTED] pazopanibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności [REDACTED], wynosi dla wariantu podstawowego analizy [REDACTED] dla poszerzonej perspektywy płatnika.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki porównania pazopanibu z terapią BSC [REDACTED]

Porównanie pazopanibu z trabectedyną

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności średnia długość życia skorygowana jakością wynosi [REDACTED] dla pazopanibu oraz [REDACTED] dla TRB.

Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem (bez uwzględnienia kosztów chemioterapii i radioterapii po progresji choroby) wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]

Średni koszt leczenia jednego pacjenta TRB wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]

W 5-letnim horyzoncie czasowym wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła [REDACTED] dla terapii pazopanibem oraz [REDACTED]

[REDACTED] dla terapii trabectedyną. Cena progowa pazopanibu ([REDACTED] wyniosła [REDACTED]. W tym przypadku wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu [REDACTED]

Poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem ([REDACTED]) wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]

Średni koszt leczenia jednego pacjenta TRB wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]

W 5-letnim horyzoncie czasowym wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła [REDACTED] dla terapii pazopanibem [REDACTED]

█ dla terapii trabektedyną. Cena progowa pazopanibu (█) wyniosła █. W tym przypadku wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabektedyny.

Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem █

█ wynosi █ koszt substancji czynnej wynosi █
█ Średni koszt leczenia jednego pacjenta TRB wynosi █
█ koszt substancji czynnej wynosi █
█

W 5-letnim horyzoncie czasowym wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosło █ dla terapii pazopanibem oraz █
█ dla terapii trabektedyną. Cena progowa pazopanibu █. W tym przypadku wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabektedyny.

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem █

█ koszt substancji czynnej wynosi █
█ Średni koszt leczenia jednego pacjenta TRB wynosi █
█ koszt substancji czynnej wynosi █
█

W 5-letnim horyzoncie czasowym Wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosło █ dla terapii pazopanibem █
█ dla terapii trabektedyną. Cena progowa pazopanibu █

Wnioski Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie klinicznych punktów końcowych (QALY i LYG) pokazują, że pazopanib █
█ Wyznaczony w niniejszej analizie koszt leczenia pazopanibem jest █
█
█

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż obecnie jedynie dla mięsaka gładkokomórkowego oraz tłuszczakomięsaka istnieje terapia zarejestrowana w II linii leczenia choroby rozlanej, natomiast dla pozostałych podtypów mięsaków brak jest takich interwencji. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu pazopanibu pozwoliłoby na podjęcie leczenia części pacjentów z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu I linii leczenia. Dla tej grupy pacjentów pazopanib jest jedynym lekiem ze wskazaniem rejestracyjnym, dla którego dostępne są wyniki badania III fazy w ocenianym stadium choroby.

Obecnie NFZ finansuje świadczenie - leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek

miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna (Yondelis®) w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ. Oprócz uwzględnionej w programie „Leczenia mięsaków tkanek miękkich” trabectedyny brak jest alternatywnych, zarejestrowanych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji na antracyklinach i/lub fosfamidzie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W raporcie AOTM [1] przedstawiono wyniki analizy Oleszko 2010, w której uzyskano średnią różnicę długości życia pacjentów leczonych trabectedyną w porównaniu do BSC równą 0,96 roku. Ze względu na fakt, że jedyne odnalezione badanie randomizowane dla trabectedyny [2] nie zawiera informacji na temat BSC stąd dane o długości życia dla pacjentów leczonych BSC prawdopodobnie pochodzą z innego źródła. W przypadku uwzględnienia średniej długości życia dla pacjentów leczonych trabectedyną

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów zastosowanie pazopanibu (produkt leczniczy Votrient®) w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM) (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [4]), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

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

Populacja

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z wybranymi typami histologicznymi zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, w tym MTM typu:

- **fibroblastycznego:**
włókniamięsak dorosłych, śluzakowłókniamięsak, fibrosarcoma epitelioides sclerosans, guzy włókniste opłucnej,
- **fibrohistocytarnego:**
pleomorficzny mięsak histiocytarny włóknisty; wielkokomórkowy i zapalny
- **mięśniakomięsaka gładkokomórkowego,**
- **złośliwego guza kłębka,**
- **złośliwego guza mięśni szkieletowych**
pleomorficzne i pęcherzykowe mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe,
- **guza naczyniowego:**
nabłonkowaty śródbłoniak krwionośny, mięsaki naczyń krwionośnych,
- **guza o niepewnej histogenezie**
mięsaki maziówkowe, mięsaki epitelioidalne, mięsaki pęcherzykowate, mięsaki jasnokomórkowe, desmoplastyczne guzy drobnookrągłokomórkowe, pozanerkowe guzy rabdoidalne, nowotwory mezenchymalne, PEComa, mięsaki błony wewnętrznej.

Do Programu Lekowego, w ramach którego wnioskuje się o finansowanie pazopanibu ze środków publicznych, kwalifikowani będą pacjenci z progresją choroby, którzy stosowali wcześniej chemioterapię w chorobie metastatycznej lub u których progresja nastąpiła w ciągu 12 miesięcy od otrzymania chemioterapii neo- lub adjuwantowej.

Interwencja

Pazopanib (PZB) w podaniu doustnym w dawce niepodzielonej 800 mg/dobę

Komparatory

- Trabectedyna (TRB) w dawce 1,5 mg/m² podawana w 24-godz. infuzji dożyłnej w cyklu trwającym 3 tygodnie
- Najlepsza terapia podtrzymująca (BSC – best supportive care)

Punkty końcowe

- Koszty terapii
- Przeżycie całkowite (LY)
- QALY

1.2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [redacted] 2012 [5]. Poniżej przedstawiono wybrane, informacje istotne z punktu widzenia niniejszej analizy ekonomicznej

1.2.1. Definicja i podział

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią rzadką, silnie heterogenną rodzinę nowotworów złośliwych, które powstają na podłożu mezenchymalnym (tkanka mezenchymatyczna – tkanka łączna zarodkowa, z której powstają wszystkie rodzaje tkanek łącznych, tkanka kostna, tkanka chrzęstna, tkanka mięśniowa). Zmiany nowotworowe mogą zachodzić w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, najczęściej jednak wywodzą się z mezodermy, nieco rzadziej z ektodermy. Mięsaki tkanek miękkich, powstające na dowolnym etapie różnicowania komórek i w dowolnej lokalizacji organizmu, są wysoce odmienne pod względem histogenetycznym. [6, 7]

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

- zwartą warstwę komórek nowotworowych,
- strefę włóknisto-naczyniową, w której obecne są liczne czynniki prozapalne oddziałujące na sąsiednie tkanki niezmiennione nowotworowo. [8]

Do mięsaków tkanek miękkich o charakterze złośliwym zalicza się następujące typy histologiczne [9]:

- mięsak pęcherzykowy (*alveolar soft-part sarcoma*)
- mięsak naczyń krwionośnych (*angiosarcoma*)

- włókniakomięsak skóry guzowaty (*dermatofibrosarcoma protubernas*)
- mięsak nabłonkowy (*sarcoma epithelioides*)
- chrząstniakomięsak pozaszkieletowy (*chondrosarcoma pars mollium*)
- mięsak kościopochodny pozaszkieletowy (*osteosarcoma pars mollium*)
- mięsak gładkomórkowy (*leiomyosarcoma*)
- tłuszczakomięsak (*liposarcoma*)
- włókniakomięsak złośliwy (*histiocytopoma malignum fibrosum*)
- mięsak naczyń krwionośnych z pericytów (*hemangiopericytoma malignum*)
- złośliwy mięsak mezenchymalny (*mesenchymal malignum*)
- nerwiakomięsak (*schwannoma malignum*)
- złośliwy nerwiak osłonowy (*neuroilemmona malignum*)
- obwodowe guzy neuroektodermalne (*peripheral neuroectodermal tumor*, PNET)
- mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*)
- mięsak maziówkowy o nieznannej histogenezie (*synovial sarcoma*)
- mięsak bliżej nieokreślony (*not otherwise specified*, NOS)
- guzy podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor*, GIST).

Pomimo iż nowotwory GIST mają pochodzenie mezenchymalne, różnią się istotnie pod względem immunohistochemicznym od pozostałych typów histologicznych MTM. Z tego względu stanowią obszar odrębnych rozważań klinicznych. [9]

1.2.2. Epidemiologia

Mięsak tkanek miękkich występuje rzadko i stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów zarejestrowanych u osób dorosłych oraz ok. 10% nowotworów złośliwych rozpoznawanych u dzieci. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce, prowadzonego od 1999 roku i obejmującego dane z całego kraju, nasilenie zapadalności na ten typ nowotworu występuje powyżej 50 roku życia. Współczynniki zapadalności z podziałem na płeć nie zmieniają się znacznie na przestrzeni lat 1999–2009, wynosząc średnio ok. 0,5 (C48) i 1,3 (C49) dla mężczyzn oraz ok. 0,5 (C48) i 1,0 (C49) dla kobiet. W tych grupach nowotworów odsetek zgonów jest wysoki. Standaryzowane współczynniki dla zgonów z podziałem na płeć nie zmieniają się znacznie na przestrzeni lat 1999–2009 i wynoszą średnio ok. 0,3 (C48) i 0,5 (C49) dla mężczyzn oraz ok. 0,3 (C48) i 0,4 (C49) dla kobiet. [10]

Najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym MTM jest włókniakomięsak złośliwy (*histiocytopoma malignum fibrosum*; 40% przypadków), następnie tłuszczakomięsak (*liposarcoma*; 25% przypadków) oraz mięsak gładkomórkowy (*leiomyosarcoma*). Częstość ich występowania uzależniona jest również od lokalizacji guza. Mięsaki, które mogą powstawać w każdym miejscu anatomicznym, najczęściej obserwuje się w obrębie kończyn (ok. 50% przypadków), rzadziej w jamie otrzewnej (20% przypadków) oraz w przestrzeni zaotrzewnowej (15%). [11] Odsetek pacjentów z najczęstszymi podtypami MTM (mięsaki gładkokomórkowe oraz tłuszczakomięsaki) niekwalifikującymi się do

operacji, u których choroba w zaawansowanym stadium uległa progresji po standardowej chemioterapii szacuje się w Polsce na ok 100 przypadków rocznie. [12]

1.2.3. Diagnostyka i leczenie

Diagnostyka

Podstawę rozpoznania MTM stanowi wynik badania histopatologicznego, które jest przeprowadzane na materiale pobranym w wyniku biopsji diagnostycznej. Badanie to powinno być poprzedzone wywiadem oraz serią badań przedmiotowych i podmiotowych. Kolejnym krokiem diagnozowania MTM są badania obrazowe:

- rentgenogram kości okolicy zmienionej chorobowo,
- RTG w dwóch projekcjach (opcjonalnie CT) klatki piersiowej,
- zebranie pełnego wywiadu (ocena czynników ryzyka, czasu trwania choroby),
- badanie fizykalne,
- badania laboratoryjne (morfologia krwi, badanie biochemiczne krwi, badanie ogólne moczu). [7, 8]

Ocena morfologiczna oraz immunohistochemiczna powinna być uzupełniona o badania z zakresu biologii molekularnej. W diagnostyce MTM wykorzystywane są dwie podstawowe techniki: fluoroscencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH) oraz łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkrypcji (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*). Pozwalają one na detekcję specyficznych dla MTM genów fuzyjnych, których produkty pełnią rolę onkoprotein odpowiedzialnych za stymulowanie komórek nowotworowych do wzrostu i namnażania. [7, 8]

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania MTM to kluczowy element przy podejmowaniu właściwej decyzji terapeutycznej oraz przy określeniu rokowania. Obecnie obowiązujący system oceny stopnia zaawansowania MTM opracowany został przez AJCC/UICC w 2010 roku. W skrócie system ten określany jest jako TNM i uwzględnia 4 kryteria klasyfikacji: rozmiar guza (T), stan węzłów chłonnych (N), stopień zaawansowania histologicznego (G) oraz obecność lub brak przerzutów (M). [13]

Leczenie

Aktualne standardy postępowania terapeutycznego w przypadku MTM to:

- Leczenie radykalne:
 - podstawowym celem terapeutycznym w MTM jest radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz przerzutów,
 - o zakresie leczenia chirurgicznego decyduje:
 - wielkość i lokalizacja guza,
 - obecność nacieków do sąsiednich tkanek,
 - możliwość/konieczność zastosowania technik rekonstrukcyjnych.

- Radioterapia paliatywna,
 - stanowi leczenie z wyboru w promienioczułych, drobnokomórkowych MTM w połączeniu z chemioterapią,
 - może być stosowana jako: leczenie uzupełniające pooperacyjnie, leczenie paliatywne lub samodzielne leczenie.
- Chemioterapia
 - pełni kluczową rolę w terapii MTM w przypadku guzów zaawansowanych, dających przerzuty i niekwalifikujących się do postępowania resekcyjnego,
 - stosowane w chemioterapii substancje to:
 - antacykliny (1. linia – monoterapia lub terapia skojarzona) dla dowolnego typu histologicznego MTM,
 - ifosamid (1., 2. linia – monoterapia lub terapia skojarzona z doksorubicyną) w mięsaku maziówkowym,
 - trabektedyna (2., 3. linia – monoterapia) w mięsaku gładko komórkowym i tłuszczakomięsaku,
 - gemacytabina (powyżej 2. linii – monoterapia lub terapia skojarzona z docetakselem) w przypadku mięsaka gładkokomórkowego,
 - dakabrazyna (2. linia – monoterapia lub terapia skojarzona z gemcytabiną),
 - taksoidy (2. linia – monoterapia) w przypadku mięsaka naczyniowego.

W APD [5] przedstawiono szczegółowo aktualne standardy postępowania terapeutycznego w przypadku MTM oraz wskazania dotyczące stosowania poszczególnych substancji w przypadku chemioterapii.

1.3. Interwencja oceniana

Pazopanib [4]

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe: inhibitory kinaz białkowych, (ATC: L01XE11)

Mechanizm działania: pazopanib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej o wielokierunkowym działaniu. Na skutek oddziaływania leku z kinazą zablokowane zostają ścieżki sygnalizacyjne biegnące od receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR) typu 1, 2 i 3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) typu α i β , receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), fibroblastycznego czynnika wzrostu (FGFR) typu 1 i 3, a także innych receptorów, w aktywacji których uczestniczy kinaza tyrozynowa. Inaktywując kinazy odpowiedzialne za angiogenezę, takie jak VEGFR czy PDGFR, pazopanib może ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się zmian nowotworowych. W badaniach przedklinicznych wykazano, że pazopanib w sposób zależny od dawki hamuje indukowaną przez ligand autofosforylację receptorów

VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. In vivo wykazano, że pazopanib hamuje indukowaną przez VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w różnych modelach zwierzęcych oraz wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworowych pochodzenia ludzkiego u myszy. [4, 14]

Wskazania do stosowania: aktualnie pazopanib (Votrient®) zarejestrowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Pozostałe wskazania rejestracyjne uwzględniają leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) [4].

Dawkowanie i sposób podania: w populacji dorosłych zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg jeden raz w ciągu doby. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta dawkę należy dostosować przez stopniowe zmiany (każdorazowo o 200 mg). Dawka nie powinna być większa, niż zalecana. Nie zaleca się stosowania pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 r.ż. [4]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL opublikowaną przez EMA do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz ciężkie zaburzenia czynności wątroby. [4] Natomiast wg FDA nie występują przeciwwskazania do stosowania pazopanibu. [14]

Działania niepożądane: działania niepożądane najczęściej występujące po zastosowaniu preparatu Votrient® wymieniono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Działania niepożądane najczęściej występujące po zastosowaniu pazopanibu [4]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zmiana koloru włosów, uczucie zmęczenia
Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, bóle i zawroty głowy, senność, parestezje, uderzenia gorąca, krwawienie z nosa, chrypka, objawy dyspeptyczne, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wiatry, wzdęcie brzucha, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia, wysypka, łysienie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, hipopigmentacja skóry, rumień, świąd, odbarwienie i suchość skóry, nadmierna potliwość, bóle i kurcze mięśniowe, białkomocz, osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęki, ból w klatce piersiowej

Rejestracja: pazopanib (Votrient®) w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego został dopuszczony do obrotu na terenie UE w dn. 14 czerwca 2010 roku na podstawie pozwoleń EU/1/10/628/003 oraz EU/1/10/628/004. [4] Na terenie Stanów Zjednoczonych rejestracja pazopanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego nastąpiła w dniu 19 października 2009 roku. [15]

Wytwórcy: GlaxoSmithKline [15]

1.4. Komparatory

1.4.1. Standardowe leczenie objawowe - BSC (Best Supportive Care)

Pojęcie standardowego leczenia objawowego zostało po raz pierwszy sformułowane przez autorów z National Cancer Institute z Kanady [16], którzy przeprowadzili badanie kliniczne porównujące dwa schematy chemioterapii z leczeniem objawowym bez chemioterapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Znane są dwie definicje standardowego leczenia objawowego:

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [17]- "Standardowe leczenie objawowe to zaspokojenie fizycznych, psychosocjalnych, kulturalnych i duchowych potrzeb pacjenta przez specjalistów różnych dziedzin na wszystkich etapach choroby, niezależnie od aktualnego leczenia przeciwnowotworowego",
- European Society of Medical Oncology (ESMO) [18]- "Standardowe leczenie objawowe to opieka, która ma na celu zapewnienie optymalnego komfortu, sprawności oraz wsparcia dla pacjenta oraz dla jego rodziny na wszystkich etapach choroby".

Standardowe leczenie objawowe powinno opierać się na współpracy onkologów, lekarzy innych specjalności, pielęgniarek, pracowników społecznych, psychologów i innych. Jego celem jest zapewnienie najlepszej jakości życia pacjentowi w jego otoczeniu.

BSC to postępowanie mające na celu poprawę jakości życia, w tym przede wszystkim złagodzenie i zmodyfikowanie objawów postępującej, nie poddającej się leczeniu przyczynowemu choroby nowotworowej, o niekorzystnym rokowaniu oraz zwalczanie i prewencja niepożądanych następstw leczenia przyczynowego. W ramach BSC mogą mieć zastosowanie: antybiotyki, analgetyki, antiemetyki, zabiegi toracentezy i pleurodezy, przetoczenia krwi, radioterapia, czynniki wzrostu granulocytów, żywienie pozajelitowe. BSC nie obejmuje leczenia cytostatykami ani lekami ukierunkowanymi molekularnie. [19]

Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że w warunkach polskich BSC [REDACTED]

1.4.2. Trabektedyna [20]

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy (ATC: L01CX0)

Mechanizm działania: działanie trabektedyny polega na wiązaniu się z małym rowkiem DNA, zginając helisę nici do dużego rowka. Uwalnia to kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA, której efektem są zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny in vitro i in vivo wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych (mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy). [20]

Wskazania do stosowania: trabektedyna zarejestrowana jest w leczeniu zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami (dane dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi). Ponadto trabektedyna może być stosowana w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu wznowy raka jajnika wrażliwego na związki platyny. [20]

Dawkowanie i sposób podania: zalecana dawka preparatu Yondelis® w MTM wynosi 1,5 mg/m² pc. podawana w infuzji dożyłnej trwającej 24 godziny, z 3-tygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Podczas leczenia należy podawać pacjentom kortykosteroidy w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej oraz ze względu na działanie osłaniające na wątrobę.

Preparat Yondelis można stosować w przypadku spełniania przez pacjenta poniższych kryteriów (również przed ponownym podaniem preparatu):

- bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$,
- liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$,
- bilirubina \leq górna granica normy (GGN),
- fosfataza zasadowa $\leq 2,5 \times$ GGN (należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotydazy lub GGT, jeśli podwyższenie może być pochodzenia kostnego),
- albumina $\geq 25\ \text{g/l}$,
- aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $\leq 2,5 \times$ GGN,
- klirens kreatyniny $\geq 30\ \text{ml/min}$ (monoterapia), stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5\ \text{mg/dl}$ ($\leq 132,6\ \mu\text{mol/l}$) lub klirens kreatyniny $\geq 60\ \text{ml/min}$ (terapia skojarzona),
- kinaza kreatyninowa (CK) $\leq 2,5 \times$ GGN,
- stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$.

W przypadku niespełniania powyższych kryteriów przez pacjenta należy opóźnić podanie produktu maksymalnie do 3 tygodni. [20]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na trabektedynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, współistniejące poważne lub niekontrolowane zakażenie, karmienie piersią, jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze. [20]

Działania niepożądane: działania niepożądane zgłaszane najczęściej w trakcie terapii trabektedyną przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Działania niepożądane najczęściej towarzyszące terapii trabektedyną [4]

Częstość	Rodzaje działań niepożądanych
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, ból głowy, wymioty, nudności, zaparcia, jadłowstręt, zmęczenie, astenia, hiperbilirubinemia, podwyższenie AspAT/AlAT
Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	zmniejszenie masy ciała, gorączka neutropeniczna, neuropatia czuciowa obwodowa, zaburzenia smaku, zawroty głowy, parestezje, duszność, kaszel, biegunka, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, dyspepsja, ból w nadbrzuszu, łysienie, bóle mięśni i stawów, ból pleców, odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hipokalemia, zakażenie, niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy, gorączka, obrzęk, obrzęk obwodowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, bezsenność.

Rejestracja: trabektedyna (Yondelis®) jest dopuszczona do obrotu na terenie UE od 17 września 2007 roku na podstawie pozwoleń EU/1/07/417/001 i EU/1/07/417/002. [20] W USA wniosek o zatwierdzenie trabektedyny w terapii skojarzonej z lekiem Doxil® w leczeniu kobiet z nawrotem raka jajnika, złożony w 2008 roku [21], został wycofany ze względu na narzucony przez FDA wymóg przeprowadzenia dodatkowego badania fazy III. [22]

Wytwórcy: Pharma Mar S.A. [20]

1.4.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla raportów HTA [23] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, z zawężeniem do technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Uzasadnienie wyboru komparatorów analizy zostało szerzej opisane w APD [5]. Ze względu na dostępność badań klinicznych zdecydowano się w pierwszej kolejności na porównanie pazopanibu z terapią BSC (odpowiadające placebo w badaniu PALETTE), które zostały bezpośrednio porównane w randomizowanym badaniu klinicznym. Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe opracowanie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego (ze względu na brak wspólnego komparatora) z trabektedyną. Jednak, ze względu na to, że trabektedyna włączona jest obecnie do programu lekowego (Leczenie mięsaków tkanek miękkich - icd-10: C48, C49 [24]), zdecydowano się

również przedstawić wyniki porównania w postaci wyznaczonych wartości CER dla analizowanych interwencji.

1.4.4. Uzasadnienie metodyki analizy

Zgodnie z wnioskami z APD [5] analiza ekonomiczna obejmuje porównanie kosztów i efektów zdrowotnych pazopanibu z BSC (*best supportive care*) oraz zestawienie wyników dla trabectedyny. Analiza przeprowadzona została z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika w 5-letnim horyzoncie czasowym odpowiadającym w przybliżeniu oszacowanemu na podstawie badań klinicznych (o krótszym okresie obserwacji) maksymalnemu czasowi przeżycia w badanej populacji.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej oceniono, że występują różnice istotne statystycznie w zakresie średniego czasu wolnego od progresji dla porównania PAZ vs. BSC. Również odsetek pacjentów, u których doszło do progresji choroby w momencie zakończenia zbierania danych (*final data cut off*) był znamienne statystycznie niższy w grupie PZB w porównaniu z grupą otrzymującą BSC. Wynik NNT wskazuje, że w trakcie 14. mies. obserwacji na 6. pacjentów leczonych PZB u jednego z nich progresja choroby zostanie zatrzymana. Natomiast wyznaczona mediana przeżycia w grupie leczonej PZB wynosiła 12,5 mies., podczas gdy w grupie BSC 10,7 mies., przy czym obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Wobec ocenionych różnic w zakresie PFS zasadne było przeprowadzenie analizy kosztów użyteczności.

Ze względu na konieczność spełnienia minimalnych wymogów dotyczących analiz ekonomicznych (porównania do interwencji opcjonalnej dla populacji docelowej analizy) porównanie pazopanibu z trabectedyną zdecydowano się oprzeć na krzywych PFS dla pazopanibu, TTP dla trabectedyny oraz odpowiednich krzywych OS. W tym przypadku, ze względu na ograniczenia metodologiczne (brak możliwości wykonania zarówno porównania bezpośredniego, jak i pośredniego) wyniki przedstawiono w postaci wyników CER (ang. *cost effectiveness ratio*). Dodatkowo dla tego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (rozdział 14.1). W przypadku porównania z BSC wyznaczono wartości ICER (ang. *incremental cost effectiveness ratio*).

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania pazopanibu z BSC (*best supportive care*). Wyniki kosztowe oraz zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w wybranym horyzoncie czasowym (52, 104,260 tyg.).

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 wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują (subiektywnie definiowany) stan określony jako gorszy niż śmierć.

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 (ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICER_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICER przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICER, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICER.

W przypadku porównania pazopanibu z trabektedyną, ze względu na brak badań randomizowanych umożliwiających porównanie powyższych interwencji, zdecydowano się wyznaczyć wartości CER (koszt uzyskania jednostki efektu) dla każdego z leków.

$$CER_L = \frac{koszt_L}{QALY_L}$$

Im niższa wartość CER, tym mniej będzie kosztować jednostka efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku.

Dla przeprowadzonych porównań wyznaczono również ceny progowe dla analizowanej interwencji. W przypadku porównania z BSC cena progowa pazopanibu oznacza maksymalną cenę, dla której wyniki ICER dla porównywanych interwencji będą równe wartości przyjętego proggu opłacalności. W przypadku porównania z trabektedyną wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabektedyny.

Szczegółowy opis i schemat modelu wykorzystanego w analizie przedstawiono w rozdziale 2.7.

2.2. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z wybranymi typami histologicznymi zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, w tym MTM typu:

- **fibroblastycznego:**
włókniakomięsak dorosłych, śluzakowłókniakomięsak, fibrosarcoma epithelioides sclerosans, guzy włókniste opłucnej,
- **fibrohistocytarnego:**
pleomorficzny mięsak histiocytarny włóknisty; wielkokomórkowy i zapalny
- **mięśniakomięsaka gładkokomórkowego,**
- **złośliwego guza kłębka,**
- **złośliwego guza mięśni szkieletowych**
pleomorficzne i pęcherzykowe mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe,
- **guza naczyniowego:**
nabłonkowaty śródbłoniak krwionośny, mięsaki naczyń krwionośnych,
- **guza o niepewnej histogenezie**
mięsaki maziówkowe, mięsaki epithelioidalne, mięsaki pęcherzykowate, mięsaki jasnokomórkowe, desmoblastyczne guzy drobnookrągłokomórkowe, pozanerkowe guzy rabdoidalne, nowotwory mezenchymalne, PEComa, mięsaki błony wewnętrznej.

Do Programu Lekowego, w ramach którego wnioskuje się o finansowanie pazopanibu ze środków publicznych, kwalifikowani będą pacjenci z progresją choroby, którzy stosowali wcześniej chemioterapię w chorobie metastatycznej lub u których progresja nastąpiła w ciągu 12 miesięcy od otrzymania chemioterapii neo- lub adjuwantowej.

Na podstawie projektu programu lekowego przekazanego przez Podmiot Odpowiedzialny w tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z populacji docelowej analizy (Tabela 3).

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do programu lekowego (dane od Podmiotu Odpowiedzialnego)

Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia
<p>[Redacted content]</p>	<p>[Redacted content]</p>

*Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Ze względu na specyfikę choroby, uwzględnioną populację i czas trwania poszczególnych badań, w analizie uwzględniono 260-tygodniowy horyzont czasowy. Ze względu na fakt, iż po 260 tygodniach przeżywa ok. 1% pacjentów w przypadku terapii PAZ i BSC oraz ok. 5% w przypadku terapii TRB, przyjęty horyzont czasowy jest praktycznie dożywotnim horyzontem czasowym.

Dodatkowo wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące terapii u pacjentów z MTM opierają się na 5-letnim horyzoncie czasowym.

2.5. Efekty zdrowotne

Ze względu na odnalezione dane, efektywność poszczególnych terapii została uwzględniona na podstawie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego pacjentów z MTM oraz wartości użyteczności pacjentów z MTM.

Tabela 4.
Źródła danych dotyczących efektów zdrowotnych u pacjentów MTM zastosowanych w analizie

Parametr	Źródło danych	Ref
PFS – przeżycie wolne od progresji choroby	Pazopanib – badanie RCT III fazy, BSC – badanie RCT III fazy, TRB – badanie RCT II fazy	Pazopan b – Graaf 2012 [3], BSC - Graaf 2012 [3], TRB - Demetri 2009 [2]
OS – przeżycie całkowite	Pazopanib - badanie RCT III fazy, BSC – badanie RCT III fazy, TRB – badanie RCT II fazy	Pazopanib - Graaf 2012 [15] BSC - Graaf 2012 [3] TRB – Demetri 2009 [2]
Użyteczności stanów zdrowia	Badanie przekrojowe, przeprowadzone w 25 ośrodkach wśród 96 pacjentów z MTM oraz 20 z mięsakiem kości	Reichardt 2012 [25]

Szczegółowy opis danych dotyczących efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie interwencji przedstawiono w rozdziale 3.3.

2.6. Koszty

W ramach analizy uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne związane z terapią, opieką paliatywną oraz działaniami niepożądanymi:

- koszty leku (w przypadku BSC uwzględniono koszt opieki paliatywnej),
- koszty podania,
- koszty monitorowania,
- koszty opieki paliatywnej,
- koszt chemioterapii po progresji choroby,
- koszt radioterapii paliatywnej po progresji choroby,

- koszty leczenia działań niepożądanych, tj.:
 - utrata apetytu,
 - biegunka,
 - ból,
 - duszności,
 - nadciśnienie,
 - nudności/wymioty,
 - zmęczenie,
 - zapalenie błony śluzowej.

Tabela 5.
Źródła danych dotyczących poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie

Parametr	Interwencja	Źródło danych	Ref
Koszt leku	Pazopan b	Podmiot Odpowiedzialny	-
	Trabectedyna	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r.	[26]
	BSC	Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	[27]
Koszt podania	Pazopan b	Nie uwzględniono	-
	Trabectedyna	Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z późniejszymi zmianami	[28]
	BSC	Nie uwzględniono	-
Koszt monitorowania	Pazopan b	Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z późniejszymi zmianami	[28]
	Trabectedyna	Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z późniejszymi zmianami	[28]
	BSC	Nie uwzględniono	-
Koszt opieki paliatywnej	-	Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	[27]
Koszty chemioterapii po progresji choroby	-	Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z późniejszymi zmianami	[29]
Koszty radioterapii paliatywnej po progresji choroby	-	Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z późniejszymi zmianami	[30]
Koszt działań niepożądanych	-	Opinia specjalisty onkologa Marcina Hetnała, 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	[31]

Szczegółowy opis danych kosztowych, które zostały uwzględnione w niniejszym modelu, przedstawiono w rozdziale 3.6.

2.7. Charakterystyka modelu

2.7.1. Założenia analizy

W celu przeprowadzenia obliczeń analizy ekonomicznej oparto się na następujących założeniach:

- zaimplementowano model kohortowy oparty na modelu Markowa z uwzględnieniem czasu,
- model obejmuje 5-letni (260 tygodni) horyzont czasowy,
- długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień,
- w kolejnych cyklach leczenia rozkład kohorty uzależniony jest bezpośrednio od odpowiednich dla cyklu wartości prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby oraz prawdopodobieństwa zgonu,
- koszty wyznaczone z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent),
- dawkowanie analizowanych leków przyjęto na podstawie wskazań rejestracyjnych,
- dawkowanie i rodzaj leków stosowanych w wypadku wystąpienia działań niepożądanych oraz liczbę wizyt i ewentualnych hospitalizacji przyjęto na podstawie konsultacji ze specjalistą onkologiem Marcinem Hetnałem,
- dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa dla porównania PAZ vs. BSC przyjęto na podstawie danych uzyskanych w odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym,
- przyjęto, że wyznaczone w ww. badaniu dane dla placebo wykorzystane zostaną jako dane dla BSC,
- dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa dla TRB przyjęto na podstawie danych uzyskanych dla terapii trabektedyną (dawka 1,5 mg/m², 1.dzień 3 tyg. cyklu) w odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym, w którym porównywano działanie dwóch różnych dawek TRB,
- ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących PAZ z TRB lub badań umożliwiających pośrednie porównanie obydwu interwencji, wnioskowanie oparto o wskaźniki CER (*Cost Effectiveness Ratio*),
- ze względu na możliwość przejścia krzyżowego pacjentów leczonych trabektedyną po progresji w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia pacjentów po progresji innych niż opieka paliatywna zarówno dla trabektedyny jak i pazopanibu,
- średni całkowity koszt leczenia działań niepożądanych stopnia 3. i 4. został uwzględniony i dodany do kosztów całkowitych w pierwszym cyklu leczenia, z uwzględnieniem odsetka pacjentów u których dane działanie wystąpiło (na podstawie wyników badań klinicznych dla odpowiednich interwencji).
- współczynniki użyteczności stanów zdrowia uzyskano z badania Richardt 2012, w którym oceniano stan zdrowia w populacji pacjentów z MTM i MK (mięsak kości),
- uwzględnione koszty przyjęto na podstawie określonych zarządzeń ministra zdrowia dotyczących terapeutycznych programów zdrowotnych, opieki paliatywnej, oraz listy leków refundowanych aktualnych na dzień zakończenia analizy,

- zgodnie z wytycznymi AOTM [32] dotyczącymi przeprowadzania oceny technologii medycznych w analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych: dyskontowanie kosztów przeprowadzono przy zastosowaniu 5% stopy dyskontowej (w skali rocznej), natomiast dla efektów zdrowotnych przyjęto 3,5% stopę dyskontową (w skali rocznej); w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo stopę dyskontową wynoszącą 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych, stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych oraz 5% stopę dyskontową zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych,
- w analizie uwzględniono korektę połowy cyklu dla pierwszego i ostatniego cyklu w modelu,
- uwzględnione w analizie prawdopodobieństwa zgonu oraz czasu bez progresji choroby zostały określone na podstawie krzywych wyznaczonych w odnalezionych badaniach. W analizie wrażliwości możliwe jest wyznaczenie prawdopodobieństw dla PAZ przy wykorzystaniu wartości średniego HR, jako bazowe przyjmując prawdopodobieństwa dla BSC.

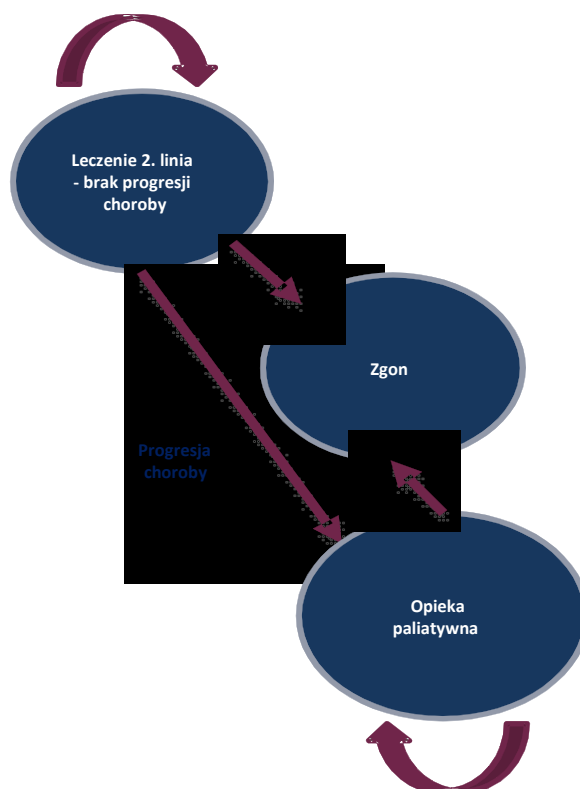
2.7.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia symulacji przebiegu terapii związanych z MTM zastosowano model kohortowy, oparty na zmodyfikowanym Modelu Markowa z uwzględnieniem czasu. Schemat 1 przedstawia uwzględnione w modelu stany oraz możliwe przejścia w kolejnych cyklach analizy. Cykl symulacji obejmuje jeden tydzień, w którym zależnie od wyznaczonych dla kolejnych cykli prawdopodobieństw określany jest rozkład kohorty pomiędzy stanami modelu. Wyróżniono trzy stany w jakich może znajdować się pacjent z populacji docelowej analizy: leczenie w ramach analizowanych terapii, opieka paliatywna oraz zgon. Ze względu na specyfikę choroby, dostępne dane oraz populację docelową analizowanej terapii nie uwzględniono możliwości remisji choroby.

Zaimplementowany model obejmuje 5-letni (260 tygodni) horyzont czasowy. Długość cyklu w modelu wynosi jeden tydzień. W każdym cyklu postępowano zgodnie z zasadami, które w szczegółowy sposób zostały opisane poniżej. W kolejnych cyklach leczenia rozkład kohorty uzależniony jest bezpośrednio od, odpowiednich dla cyklu, wartości prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby oraz prawdopodobieństwa zgonu.

Wartości prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń modelowane są zgodnie z danymi uzyskanymi na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania baz danych medycznych. Źródła danych dotyczących efektywności leków oraz historii naturalnej choroby zostały szczegółowo opisane w rozdziale 3.3.

Schemat 1.
Poszczególne stany i przejścia uwzględnione w modelu



2.7.3. Stany w modelu

W modelu wyodrębniono następujące stany, w których może znaleźć się pacjent:

- leczenie 2. linii – bez progresji choroby,
- opieka paliatywna,
- zgon.

W tabeli poniżej (Tabela 6) znajduje się charakterystyka poszczególnych stanów uwzględnionych w niniejszym modelu. Natomiast Tabela 7 zawiera zasady przechodzenia pomiędzy stanami w modelu.

Tabela 6.
Definicja i charakterystyka stanów uwzględnionych w modelu Markowa

Stan	Charakterystyka stanu
Leczenie 2. linii – bez progresji choroby	Stan, w którym pozostają pacjenci aż do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Naliczane są koszty związane z terapią oraz koszty działań niepożądanych.
Opieka paliatywna	Stan, w którym pacjenci pozostają do zgonu. Naliczane są koszty związane z opieką paliatywną.
Zgon	Stan pochłaniający (zgon).

Tabela 7.
Zasady przechodzenia pomiędzy stanami w modelu

Stan aktualny w modelu	Możliwość przejścia ze stanu aktualnego (w następnym cyklu modelu)	Zasady przejścia pomiędzy stanami
Leczenie 2. linii – bez progresji choroby	Opieka paliatywna, zgon	Zgodnie z rozkładami prawdopodobieństw wyznaczonymi w oparciu o krzywe czasu do wystąpienia progresji oraz krzywe przeżycia
Opieka paliatywna	Zgon	Zgodnie z rozkładami prawdopodobieństw wyznaczonymi w oparciu o krzywe przeżycia
Zgon	Brak możliwości przejścia do innego stanu (stan pochłaniający)	X

2.7.4. Prawdopodobieństwa przejść

Skuteczność analizowanych interwencji uzyskano na podstawie danych z badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przypadku niniejszej analizy oparto się na krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wyznaczonych w badaniach. Krzywe te następnie szczytano i na podstawie uzyskanych wartości odpowiednich parametrów, w zależności od czasu od momentu wejścia pacjentów do badania dopasowano krzywe regresji. Obliczenia przeprowadzono za pomocą pakietu obliczeniowego „R”. Do punktów, które zostały szczytane z przedstawionych w publikacji krzywych PFS i OS odrębnie dla pazopanibu i placebo (BSC) oraz TTP i OS dla trabektedyny zostały wyznaczone linie regresji. Dopasowano krzywe regresji, najlepiej obrazujące otrzymane dane. Otrzymane krzywe oraz krzywe utworzone na podstawie danych z badania przedstawiono w rozdziale 3.3. Dane z badań odniesione do miesięcy zostały przeskalowane na 7-dniowy cykl. Do przybliżenia danych otrzymanych w badaniach klinicznych, w przypadku przeżycia wolnego od progresji dla wszystkich uwzględnionych interwencji, najlepsza okazała się regresja Weibulla. Regresję Weibulla przedstawia wzór:

$$p_i = 1 - e^{-(t_i/b)^c}$$

gdzie: p_i - prawdopodobieństwo zgodne z rozkładem Weibulla, że czas do wystąpienia zdarzenia jest krótszy lub równy czasowi t_i , t_i - czas do wystąpienia zdarzenia po i-tym cyklu, c - parametr kształtu rozkładu Weibulla, b - parametr skali rozkładu Weibulla. Szczegółowy opis powyższej metody regresji przedstawiono w aneksie w rozdziale 14.4.

Na podstawie tak wyznaczonych krzywych regresji dla każdego cyklu obliczono prawdopodobieństwo wystąpienia progresji lub zgonu w zależności od rodzaju interwencji.

2.7.5. Opcje modelu

Model zaimplementowany został w języku VBA w programie Microsoft Excel[®]. Pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji przy uwzględnieniu wartości domyślnych parametrów analizy. Istnieje również możliwość przeprowadzania symulacji po zmianie wartości poszczególnych parametrów. Parametry analizy ekonomicznej znajdują się w zakładce „Ustawienia”, gdzie istnieje możliwość zmiany ustawień domyślnych modelu. Zakładka obejmuje trzy obszary parametrów oraz obszar wyboru rodzaju analizy (deterministyczna lub PSA) i ustawienia parametrów domyślnych. Poszczególne obszary w zakładce „Ustawienia” to:

- *Parametry analizy* – ukazuje analizowane interwencje. W obszarze tym nie ma możliwości usuwania i zmiany danych.
- *Ustawienia* – w tym obszarze ustawiane są następujące dane:
 - horyzont czasowy analizy (52, 104,260 tyg.),
 - perspektywa analizy (NFZ, NFZ+pacjent),
 - stopa dyskontowa dla kosztów,
 - stopa dyskontowa dla efektów,
 - próg opłacalności,
 - możliwość obliczania prawdopodobieństw przejść przy wykorzystaniu średniego HR dla OS i PFS (w przypadku porównania z BSC),
- *Parametry kosztowe*:
 - koszty leków,
 - koszty podania leków,
 - koszty monitorowania,
 - koszty opieki paliatywnej,
 - koszty BSC,
 - koszty chemioterapii po progresji choroby,
 - koszty radioterapii paliatywnej po progresji choroby,
 - koszty leczenia działań niepożądanych (średnie roczne na pacjenta),
- *Przeprowadzenie analizy*:
 - wartości domyślne – ustawienie wszystkich parametrów na wartości domyślne analizy,
 - analiza deterministyczna – przeprowadzenie obliczeń na wartościach średnich uwzględnionych parametrów,
 - analiza PSA – przeprowadzenie obliczeń z uwzględnieniem rozkładów poszczególnych parametrów.

2.8. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM [32] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [23]

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

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

2.9. Korekta połowy cyklu

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu dla kosztów oraz efektów zdrowotnych.

2.10. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz 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 [33], 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) [34, 35].

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 105 801 zł. [36, 37]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 do 500 000 zł.

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA - Probabilistic Sensitivity Analysis) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC - Cost-Effectiveness Acceptability Curve) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonano po 10 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty całkowite terapii, QALY, inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) oraz ceny progowe. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (105 801 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, parametry rozkładów ustalono na podstawie danych z odpowiednich badań klinicznych):

- dla parametrów ryzyka względnego i hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; założenie to wynika z teorii hazardu proporcjonalnego Coxa odnośnie tego typu parametrów;
- dla odsetków (np. działania niepożądane) przyjęto rozkład normalny z odchyleniem standardowym, odpowiadającym 10% wartości średniej danego parametru, ponieważ przy innych rozkładach istniało ryzyko dużego odchylenia wartości deterministycznej od uzyskanych z innych rozkładów i uzyskania wyników mało prawdopodobnych (Briggs 2006 [38]);
- dla parametrów kosztowych (działania niepożądane, opieka paliatywna) przyjęto rozkład lognormalny – dane kosztowe reprezentują wartości nieujemne oraz ze względu na nieznanne odchylenia danych kosztowych, (Briggs 2006 [38]); ustalenie odchylenia standardowego na takim poziomie uzasadnione było niemożnością określenia jednoznacznego schematu leczenia/opieki paliatywnej i co za tym idzie stosunkowo dużą niepewność oszacowania,
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta, gdyż jest on ograniczony przez 0 i 1 (Briggs 2006 [38]);
- dla parametrów krzywych PFS i OS przyjęto rozkład normalny, ponieważ przy innych rozkładach istniało ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych.

Szczegółowe zestawienie parametrów przedstawiono w rozdziale 14.7.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- uwzględnienia kosztów działań niepożądanych,
- uwzględnienie w obliczeniach średniego HR dla PFS i OS w przypadku porównania pazopanibu z BSC,
- uwzględnienie kosztów chemioterapii oraz radioterapii paliatywnej po progresji choroby w przypadku porównania pazopanib vs. BSC oraz uwzględnienie tych kosztów dla pazopanibu w przypadku zestawienia wyników kosztowych pazopanibu i trabectedyny,
- koszt opieki paliatywnej,
- średnia powierzchnia ciała (istotne jedynie w przypadku oszacowań dotyczących trabectedyny),
- marża hurtowa dla pazopanibu na poziomie 0% (bezpośrednie dostarczanie leku do szpitali),
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania Shingler 2012 [39].

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.2.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Cechy populacji docelowej niniejszej analizy oparto na projekcie programu lekowego otrzymanym od Podmiotu Odpowiedzialnego. Kryteria włączenia i wykluczenia opisano powyżej w rozdziale 2.2.

Ze względu na sposób wyznaczenia dawki trabektedyny w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta koniecznym było określenie tej wielkości. Ponieważ w uwzględnionych w analizie klinicznej badaniach nie odnaleziono tego parametru, dokonano niesystematycznego przeszukania baz publikacji medycznych oraz innych zasobów Internetu. Odnaleziono 2 publikacje o dużej liczbie próby (ponad 3000 osób) dotyczące powierzchni ciała pacjentów leczonych z powodu raka. Według publikacji Sparreboom 2003 [40] średnia powierzchnia ciała pacjentów wynosi 1,73 m², natomiast w badaniu Sacco 2010 [41] wartość tą określono na 1,79 m². Ostatecznie w analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto 1,73 m² (odpowiadająca wadze 65 kg i wzrostowi 170 cm), co wydaje się być wartością zaniżoną biorąc pod uwagę średni wzrost i wagę w Polsce (odpowiednio 169 cm i 71 kg [42]). W analizie wrażliwości uwzględniono natomiast wartość 1,79 m².

3.2. Dawkowanie i sposób podania

Pazopanib

W populacji docelowej analizy na podstawie ChPL [4] przyjęto, że zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg jeden raz w ciągu doby przez cały czas leczenia. Postać farmaceutyczna pazopanibu to tabletki doustne.

Trabektedyna

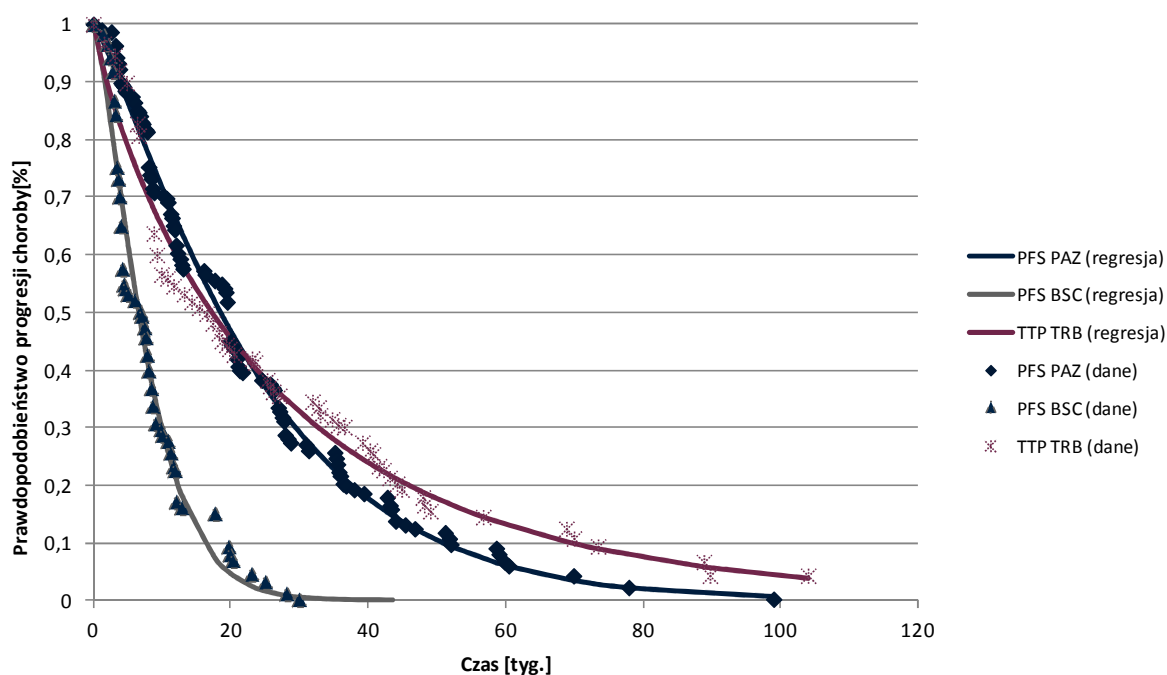
Uwzględniona w aktualnym programie lekowym (leczenie mięsaków tkanek miękkich [24]) dawka preparatu Yondelis® w MTM wynosi 1,5 mg/m² powierzchni ciała. Podawana jest w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny, z 3-tygodniową przerwą pomiędzy cyklami.

3.3. Dane dotyczące efektów zdrowotnych

3.3.1. Dane dotyczące prawdopodobieństwa progresji choroby

W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa progresji choroby w zależności od czasu od rozpoczęcia terapii oparto się na krzywej PFS dla pazopanibu i BSC z badania PALETTE [3]. Przeżycie wolne od progresji zdefiniowane zostało jako czas od wejścia do badania (randomizacji) do progresji choroby (ocenionej na podstawie oceny niezależnego radiologa), lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku terapii TRB prawdopodobieństwo progresji choroby otrzymano na podstawie krzywej TTP przedstawionej w publikacji Demetri 2009 [2]. Na wykresie poniżej (Wykres 1) przedstawiono punkty szcztane z wykresów przedstawionych w badaniach klinicznych oraz wyznaczone na ich podstawie linie regresji.

Wykres 1.
Dane oraz wyznaczone linie regresji dla PAZ, BSC (PFS) i TRB (TTP)



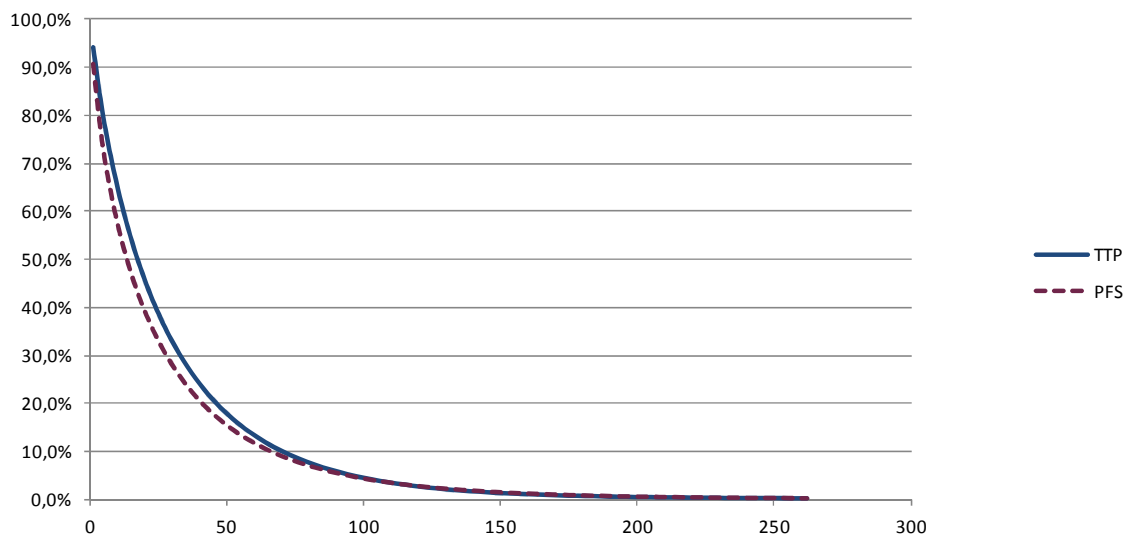
Wyznaczone parametry krzywej Weibulla wraz z przedziałem ufności i odchyleniem poszczególnych parametrów przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 8).

Tabela 8.
Parametry rozkładu Weibulla wyznaczone dla danych PFS dla terapii PAZ, BSC i TRB

Krzywa	Parametr	Wartość	CI-	CI+	SE	SEr (Standard Error ratio)
PFS PAZ	skali	25,11	24,66	25,57	0,23	0,271
	kształtu	1,19	1,15	1,22	0,02	
PFS BSC	skali	8,62	8,20	9,09	0,21	0,0554
	kształtu	1,34	1,20	1,49	0,07	
TTP TRB	skali	26,35	25,24	27,51	0,56	0,04028
	kształtu	0,86	0,80	0,92	0,03	

W przypadku przeżycia wolnego od progresji dla terapii trabektedyną regresję zbudowano na krzywej TTP (krzywa TTP nie uwzględnia pacjentów, których zgon zaistniał z innych przyczyn niż progresja choroby). Zostało to podyktowane tym, że w przypadku trabektedyny udało się odnaleźć jedynie 4 wartości PFS dla 3., 6., 9. i 12. miesiąca od wejścia pacjentów do badania. Wyznaczoną na podstawie tych punktów linię regresji porównano z krzywą wyznaczoną dla punktów zebranych z wykresu TTP. Wyznaczone linie regresji (dopasowane rozkładem Weibulla) przedstawiono poniżej na wykresie (Wykres 2).

Wykres 2.
Wyznaczone krzywe TTP oraz PFS dla terapii trabektedyną



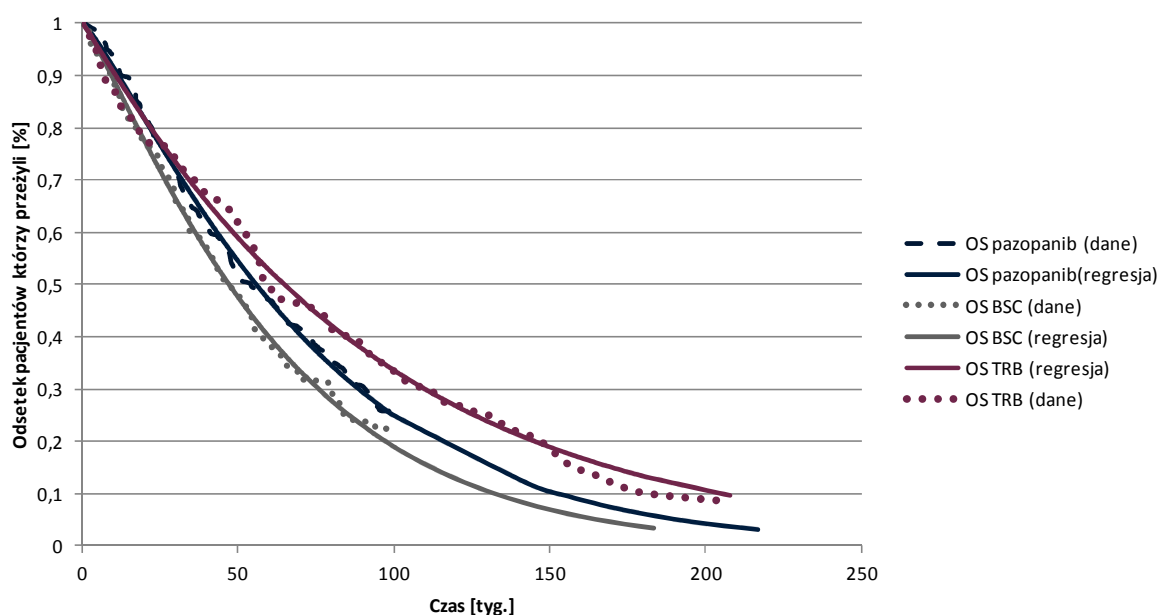
Oparcie wyników na krzywej TTP jest podejściem konserwatywnym niniejszej analizy (minimalnie lepsze wyniki w zakresie czasu do uzyskania progresji leczenia dla pacjentów którym podawano trabektedynę). W jednokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono wyniki przy przyjęciu krzywej wyznaczonej dla 4 punktów PFS.

3.3.2. Dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu

W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów w zależności od czasu od rozpoczęcia terapii oparto się na krzywych OS z odnalezionych badań (PALETTE [3], TRB [2]). Przeżycie całkowite mierzono od momentu wejścia pacjentów do badania do momentu zgonu niezależnie od jego przyczyny. Na wykresie poniżej (Wykres 3) przedstawiono dane szcztane z wykresów przedstawionych w badaniach klinicznych wraz z wyznaczonymi na ich podstawie liniami regresji.

Wykres 3.

Dane oraz wyznaczone linie regresji dla PAZ, BSC i TRB – prawdopodobieństwo zgonu



Wyznaczone parametry krzywej Weibulla wraz z przedziałem ufności i odchyleniem poszczególnych parametrów przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.

Parametry rozkładu Weibulla wyznaczone dla danych OS dla terapii PAZ, BSC i TRB

Krzywa	Parametr	Wartość	CI-	CI+	SE	SER
OS PAZ	skali	75,70	75,05	76,36	0,33	0,0143
	kształtu	1,19	1,17	1,21	0,009384	
OS BSC	skali	64,64	64,01	65,28	0,32	0,0122
	kształtu	1,16	1,14	1,18	0,01	
OS TRB	skali	91,92	90,36	93,52	0,79	0,02054
	kształtu	1,04	1,01	1,08	0,02	

3.4. Dane dotyczące bezpieczeństwa

W obliczeniach analizy uwzględniono występowanie działań niepożądanych 3 i 4 stopnia związanych z leczeniem analizowanymi interwencjami. W tym celu wykorzystano dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych z badań randomizowanych. Rodzaj i częstotliwość zdarzeń niepożądanych związanych z terapią pazopanibem oraz BSC został uwzględniony w badaniu klinicznym III fazy PALETTE [3] oraz dla terapii trabektedyną w publikacji Demetri 2009 [2]. W tabeli poniżej (Tabela 10) przedstawiono uwzględnione w analizie częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia w grupie pacjentów leczonych pazopanibem oraz trabektedyną. W analizie uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane, których częstość występowania wyniosła powyżej 1%.

Tabela 10.
Rodzaj zdarzeń niepożądanych oraz ich częstotliwość w badaniach randomizowanych

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	PAZ AE 3 i 4 (n=239) - PALETTE		BSC AE 3 i 4 (n=123) - PALETTE		TRB (q3wk 24 h) AE 3/4 (n=130)	
	Liczba pacjentów z AE	%	Liczba pacjentów z AE	%	Liczba pacjentów z AE	%
Utrata apetytu	14	11,38%	-	-	1	0,77%
Biegunka	11	8,94%	-	-	1	0,77%
Ból brzucha	-	-	-	-	6	4,62%
Ból pleców	-	-	-	-	4	3,08%
Duszność	-	-	-	-	5	3,85%
Nadciśnienie	16	13,01%	4	3,25%	-	-
Nudności	8	6,50%	2	1,63%	7	5,38%
Wymioty	8	6,50%	-	-	7	5,38%
Zapalenie błony śluzowej	3	2,44%	-	-	-	-
Zmęczenie	31	25,20%	7	5,69%	10	7,69%

3.5. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z MTM przeprowadzono możliwie szerokie przeszukanie systematyczne następujących baz informacji medycznych: PubMed, Medline, CEA Registry, DARE a także zasoby Internetu. Opis strategii przeszukania i sposobu selekcji odnalezionych danych znajduje się w aneksie w rozdziale 14.1.

W wyniku przeglądu systematycznego użyteczności odnaleziono dwie publikacje spełniające kryteria włączenia i wykluczenia Reichardt 2012 [25] oraz Shingler 2012 [39].

W badaniu Reichardt 2012 [25] wyznaczono użyteczności dla pacjentów leczonych trzema liniami chemioterapii. Pacjenci leczeni 2. linią mają znacznie obniżoną wartość użyteczności w porównaniu

do użyteczności 1. i 3. linii chemioterapii. Wyższa wartość użyteczności 3. linii w tym badaniu wynika ze stosowania charakteryzującej się mniejszą toksycznością monochemioterapii. Pacjenci uwzględnieni w 2. linii leczenia byli schematami wielolekowymi, w tym schematami zawierającymi antracykliny, takimi jak doksorubicyna w skojarzeniu z ifosfamidem. Zważywszy na populację docelową niniejszej analizy, obejmującą pacjentów po niepowodzeniu terapii antracyklinami i ifosfamidem, w modelu jako wartość użyteczności dla pacjentów przed progresją leczonych w 2. linii przyjęto dane z publikacji Reichardt 2012 dotyczące 3. linii chemioterapii. Ze względu na największą szczegółowość danych obejmujących leczenie w poszczególnych liniach wartości użyteczności z analizy Reichardt 2012 wykorzystano jako podstawowe dla celów niniejszej analizy.

Szczegółowe zestawienie wyników badania Reichardt 2012 przedstawiono w aneksie dokumentu. W tabeli poniżej (Tabela 11) zestawiono stany analizowane w badaniu w odniesieniu do stanów, zdefiniowanych na potrzeby zaprojektowanego w ramach niniejszej analizy, modelu.

Tabela 11.
Wartości użyteczności wyznaczone dla pacjentów z MTM na podstawie badania Reichardt 2012

Definicja stanu	Wartości z badania			Stany uwzględnione w modelu
	EQ-5D	SD	N	
Choroba stabilna	0,77	0,14	12	Leczenie 2. linia - brak progresji choroby -
Progresja choroby	0,56	0,27	28	Opieka paliatywna

Publikacja Shingler 2012 [39] jest oparta na próbie oceny stanu zdrowia pacjentów z MTM w przypadku wystąpienia symptomów obniżających jakość życia występującymi jako skutek postępu choroby lub założonej terapii. Badanie przeprowadzono na podstawie kwestionariusza TTO w populacji 100 osób zdrowych na terenie Wielkiej Brytanii. Opis poszczególnych stanów uwzględnionych w badaniu opracowano na podstawie danych z przeprowadzonych przeszukań, konsultacji z ekspertami klinicznymi oraz wywiadów z pacjentami z MTM. W badaniu tym nie szacowano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów ze względu na linię leczenia. Dodatkowo ze względu na metodykę obejmującą populację osób zdrowych oszacowane użyteczności charakteryzują znacznie niższymi wartościami niż wyznaczone w badaniu Reichardt 2012. Ostatecznie wartości użyteczności oszacowane w badaniu Shingler 2012 [39] wykorzystano w ramach analizy wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Wartości użyteczności wyznaczone na podstawie badania Shingler 2012

Definicja stanu	Wartości z badania			Stany uwzględnione w modelu
	Srednia	SD	N	
Choroba stabilna	0,792	0,213	100	Leczenie 2. linia - brak progresji choroby -
Progresja choroby	0,263	0,231	100	Opieka paliatywna

3.6. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z leczeniem pacjentów:

- koszty leku (w przypadku BSC uwzględniono koszt opieki paliatywnej),
- koszty podania leku,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty opieki paliatywnej,
- koszt chemioterapii po progresji choroby,
- koszt radioterapii paliatywnej po progresji choroby,
- koszty leczenia działań niepożądanych tj.:
 - utrata apetytu,
 - biegunka,
 - ból,
 - duszności,
 - nadciśnienie,
 - nudności/wymioty,
 - zmęczenie,
 - zapalenie błony śluzowej.

3.6.1. Koszty leku

Pazopanib

Koszt opakowań pazopanibu otrzymano od zamawiającego Podmiotu Odpowiedzialnego. W tabeli poniżej (Tabela 13) przedstawiono obliczenia kosztu dziennego terapii pazopanibem wyznaczonego na podstawie danych dotyczących dawkowania, przedstawionych w rozdziale 3.2 oraz kosztu pazopanibu. W obliczeniach przyjęto VAT w wysokości 8% oraz marżę hurtową w wysokości 6% (określoną na podstawie aktualnej ustawy refundacyjnej [33] w pierwszym roku finansowania leku). Wysokość limitu finansowania dla każdego z opakowań wyznaczono przyjmując, iż w przypadku

podjęcia decyzji o refundacji pazopanibu zostanie utworzona odrębna grupa limitowa dla 4 opakowań preparatu Votrient®.

Tabela 13.
Koszt preparatu Votrient (na podstawie informacji otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego)

Preparat	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa brutto opakowania [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba dawek w opakowaniu	Cena hurtowa brutto dawki DDD [zł]
Votrient®	████████	████	████████	████████	████	████
Votrient®	████████	████	████████	████████	████	████
Votrient®	████████	████	████████	████████	████	████
Votrient®	████████	████	████████	████████	████	████

*Przy założeniu 6% marży hurtowej i 8% VAT

W obliczeniach analizy przyjęto, koszt dawki dziennej (Tabela 13) ██████████

BSC

Koszt terapii BSC przyjęto w analizie jako równy kosztowi opieki paliatywnej w warunkach domowych. Założenie to wynika z braku danych dotyczących ewentualnego leczenia w grupie stosującej placebo w badaniu PALETTE. W analizie podstawowej uwzględniono koszt opieki paliatywnej za osobodzień w hospicjum domowym. W analizie wrażliwości uwzględniono koszt opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych. Wycenę opieki paliatywnej, przyjętą na podstawie średniej wyceny ze sprawozdań z ośrodków w Polsce, przedstawiono poniżej w Tabeli 14.

Tabela 14.
Wycena opieki paliatywnej - osobodzień

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia sprawozdawanego	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Koszt / osobodzień [zł]
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000075	osobodzień	216,82
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000002	osobodzień	42,48

Trabectedyna

Dawkę dzienną w przypadku leczenia trabectedyną wyznaczono zgodnie z informacjami dostępnymi w ChPL [20] oraz w opisie programu lekowego: "Leczenie mięsaków tkanek miękkich", przedstawionego w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [43] oraz odpowiednich późniejszych obwieszczeniach

Ministra Zdrowia. Uwzględnione w analizie dawkowanie opisano w rozdziale 3.2. Koszt substancji przyjęto na podstawie zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z późniejszymi zmianami. [28] Konserwatywnie przyjęto koszt opakowania z niższą wyceną substancji za mg. Szczegółowa wycena substancji w programie lekowym, aktualna na dzień 1.01.2013 znajduje się w aneksie (w rozdziale 14.9).

Tabela 15.
Koszt trabektedyny uwzględniony w analizie

Preparat	Cena hurtowa brutto/g [zł]	Koszt dawki na pacjenta [zł]
Yondelis®	8 986,68	23 320,43

3.6.2. Instrument podziału ryzyka (RSS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.6.3. Koszty podania leku

Ze względu na to, że postać farmakologiczna pazopanibu to tabletki, jego podanie nie wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika.

Trabektedyna zgodnie z ChPL [20] podawana jest we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny. W analizie przyjęto, że podanie będzie się odbywać w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu, której wycenę ustalono na podstawie zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z późniejszymi zmianami [28] na 9 punktów (wycena punktu to 52 zł).

3.6.4. Koszty monitorowania terapii

Koszty monitorowania terapii przyjęto na podstawie wyceny świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich” (kod: 5.08.08.0000013), zgodnie z zarządzeniem Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z późniejszymi zmianami. [28] Wartość tego świadczenia to 70,13 punktu rozliczane jednorazowo raz w roku. Przy określeniu wartości punktu jako 52 zł, na podstawie średniej wyceny

świadczeń związanych z programami lekowymi, koszt monitorowania na cykl leczenia (7 dni) wynosi

██████████

Tabela 16.
Wycena procedury diagnostyki w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Uwagi
5.08.08.0000013	Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich	70,13	- rozliczane jednorazowo raz w roku lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje 1).

3.6.5. Koszty opieki paliatywnej

Koszty opieki paliatywnej przyjęto na podstawie zarządzenia Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna z późniejszymi zmianami. [27] Koszt świadczeń otrzymano na podstawie średniego kosztu wyznaczonego z ośrodków w Polsce. W ramach analizy podstawowej przyjęto koszt osobodnia na podstawie świadczenia: osobodzień w hospicjum domowym. W analizie wrażliwości uwzględniono koszt świadczenia: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym.

Tabela 17.
Koszty opieki paliatywnej (zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ)

Kod	Nazwa świadczenia	Koszt / osobodzień [zł]
5.15.00.0000075	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	216,82
5.15.00.0000002	osobodzień w hospicjum domowym	42,48

3.6.6. Koszt chemioterapii po progresji choroby

Odsetki pacjentów stosujących chemioterapię lub radioterapię po progresji choroby w grupie leczonych PAZ i BSC założono na podstawie danych z badania PALETTE [3]. Nie odnaleziono danych dotyczących odsetków pacjentów leczonych chemioterapią oraz radioterapią po zakończeniu leczenia trabektedyną. Dane dotyczące podziału pacjentów (ze względu na rodzaj leczenia) po wystąpieniu progresji choroby, uwzględnione w analizie, przedstawiono w Tabeli 18 poniżej.

Tabela 18.
Odsetek pacjentów poddanych dodatkowemu leczeniu po progresji choroby

Rodzaj leczenia/opieki	PAZ	BSC	TRB
Chemioterapia	45%	61%	b.d.
Radioterapia	16%	23%	b.d.
Bez dodatkowego leczenia (opieka paliatywna)	39%	16%	100%

3.6.7. Koszty leczenia działań niepożądanych

W celu wyznaczenia kosztów leczenia działań niepożądanych oparto się na następujących założeniach:

- uwzględniono działania niepożądane w stopniu 3. i 4.,
- uwzględniono takie działania niepożądane (3. i 4. stopnia), których częstość występowania w populacji ocenionej w badaniach klinicznych wyniosła powyżej 1%.

Koszty leczenia ww. działań niepożądanych, których częstość występowania w grupie badanej wyniosła ponad 1%, oszacowano na podstawie konsultacji ze specjalistą radiologiem [REDACTED]. W tabeli poniżej zebrano najczęściej stosowane w tych objawach substancje i preparaty wraz z dawkowaniem i czasem leczenia, a także oszacowano roczną liczbę hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych przeprowadzonych dodatkowo tylko ze względu na wystąpienie tych działań. Założono, że pacjenci u których wystąpiły nudności oraz wymioty to tożsama grupa pacjentów. Na podstawie cen wybranych preparatów uzyskanych z wykazu leków refundowanych aktualnego na dzień 1.01.2013 [26] W tabeli poniżej (Tabela 19) przedstawiono oszacowane koszty leczenia poszczególnych działań niepożądanych, których częstość występowania wyniosła ponad 1%. Dokładne dane dotyczące wybranych preparatów oraz założonego dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych znajdują się w aneksie (Tabela 71).

Tabela 19.
Koszty leczenia działań niepożądanych wyznaczone w skali roku na jednego pacjenta

Działania niepożądane	Lek*	Koszt ambulatorium	Koszt hospitalizacji	Koszt całkowity NFZ [zł]	Koszt całkowity pacjent [zł]
Utrata apetytu	[REDACTED]	█	█	[REDACTED]	[REDACTED]
Biegunka	[REDACTED]	█	█	[REDACTED]	[REDACTED]
Ból brzucha, ból głowy, ból pleców	[REDACTED]	█	█	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	█	█	[REDACTED]	[REDACTED]
Duszności	[REDACTED]	█	█	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	█	█	[REDACTED]	[REDACTED]

Działania niepożądane	Lek*	Koszt ambulatorium	Koszt hospitalizacji	Koszt całkowity NFZ [zł]	Koszt całkowity pacjent [zł]
	██████████	█	█		
	██████	█	█		
Nadciśnienie	██████████	█	█		
	██████	█	█	██████	██████
	██████████	█	█		
	██████	█	█		
	██████████	█	█		
	██████	█	█		
Nudności/wymioty	██████████	█	█		
	██████████	█	█	██████	██████
	██████████	█	█		
Zmęczenie	██████████	█	█	██████	██████
	██████████	█	█		
Zapalenie błony śluzowej (stopień 3)	██████████	█	█		
	██████████	█	█	██████	██████
	██████████	█	█		
	██████████	█	█		

*Wg opinii specjalisty Marcina Hetnała

Powyższe koszty zostały następnie wykorzystane w modelu obliczeniowym dla ocenianych interwencji zależnie od częstości ich występowania uwzględnionej w badaniach klinicznych. W analizie deterministycznej zostały przyjęte dokładne wartości procentowe wystąpienia danego zdarzenia. Odsetki te posłużyły następnie do oszacowania, jaka część kosztów dla konkretnych zdarzeń niepożądanych została uwzględniona w modelu. W analizie PSA odsetki występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w zależności od badanej interwencji zostały wyznaczone z rozkładu normalnego o średniej równej wartości ocenionej w badaniach klinicznych i 10% wartości odchylenia standardowego. Tak wyznaczone koszty całkowite na pacjenta dla każdej z ocenianych interwencji zostały uwzględnione w całości w pierwszym cyklu modelu dla wszystkich pacjentów rozpoczynających terapię.

4. WALIDACJA

4.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

4.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano bazy informacji medycznych oraz rejestr analiz CEA, aby zidentyfikować opublikowane analizy kosztów-efektywności w zakresie terapii mięsaków tkanek miękkich. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania i odnalezionych analiz przedstawiono w aneksie w rozdziale 14.3.1.

Nie odnaleziono analiz dotyczących terapii mięsaków tkanek miękkich substancją pazopanib. Jedyne odnalezione analizy ekonomiczne dotyczą zastosowania trabektedyny w analizowanym schorzeniu. Odnaleziono dwie dostępne publikacje analiz ekonomicznych Simpson 2009 [44] i Soini 2011 [45]. Dodatkowo zebrano dostępne informacje na temat wyników analizy ekonomicznej uwzględnionej w raporcie AOTM [1]. Dane dotyczące sposobu przeprowadzenia ww. analiz szczegółowo opisano w tabeli (Tabela 75) w aneksie. Poniżej przedstawiono wyniki odnalezionych analiz w zakresie efektów zdrowotnych (QALY, LY, różnica LY, różnica QALY) oraz kosztów (koszty całkowite) dla BSC i trabektedyny.

Tabela 20.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych (BSC, trabektedyna)

Zakres wyników	Simpson 2009	Soini 2011	Oleszko 2010 (AOTM)	Wyniki niniejszej analizy
Uzyskane LY TRB	-	1,760	-	■
Uzyskane LY BSC/EST	-	0,596	-	■
Uzyskane LY PAZ		-	-	■
Uzyskane QALY TRB	0,81	-	-	■
Uzyskane QALY BSC	0,34	-	-	■
Uzyskane QALY PAZ	-	-	-	■

Zakres wyników	Simpson 2009	Soini 2011	Oleszko 2010 (AOTM)	Wyniki niniejszej analizy
Różnica LY (TRB w odniesieniu do BSC)	-	1,164	0,96	█
Różnica LY (PAZ w odniesieniu do BSC)	-	-	-	████
Różnica QALY (TRB w odniesieniu do BSC)	-	-	0,70*/0,56**	█
Różnica QALY (PAZ w odniesieniu do BSC)	-	-	-	████
Koszty całkowite TRB	29,110 GBP	44 346 EUR	-	████████
Koszty całkowite BSC	1,965 GBP	7 568 EUR	-	████████
Koszty całkowite PAZ	-	-	-	████████
ICER (TRB względem BSC)	56 985 GBP	31 590 EUR	142,8 tys. zł/LYG	█
ICER na QALY (PAZ względem BSC)	-	-	-	████████
ICUR (TRB względem BSC)	-	-	194,0 tys. zł/QALY*/245,7 tys. zł/QALY**	█
CER (PAZ)	-	-	-	████████
CER (TRB)	-	-	-	████████

*Wartości użyteczności na podstawie badania Soini 2011,

**Wartości użyteczności na podstawie badania Simpson 2009.

Wyniki niniejszej analizy w zakresie LY i QALY dla trabektedyzny ██████████

W raporcie AOTM [1] przedstawiono wyniki analizy Oleszko 2010, w której uzyskano średnią różnicę długości życia pacjentów leczonych trabektedyzną w porównaniu do BSC równą 0,96 roku. Ze względu na fakt, że jedyne odnalezione badanie randomizowane dla trabektedyzny [2] nie zawiera informacji na temat BSC stąd dane o długości życia dla pacjentów leczonych BSC prawdopodobnie pochodzą z innego źródła. W przypadku uwzględnienia średniej długości życia dla pacjentów leczonych trabektedyzną oszacowanej w ramach niniejszej analizy wynoszącą ██████ roku długość życia pacjentów na BSC wynosiłaby ██████████. W scenariuszu analizy wrażliwości (rozdział 14.2) przedstawiono wyniki w przy założeniu, że BSC z publikacji Oleszko 2010 jest równe rzeczywistej efektywności klinicznej. W tym celu przeskalowano długość życia pacjentów otrzymaną dla porównania z PAZ i analogicznie przeskalowano koszty.

Przy przyjęciu tych założeń, a więc przyjęcie danych z dwóch niezależnych źródeł (dla PAZ wyniki oparte na publikacji PALETTE [3], a dla BSC oszacowane na podstawie analizy Oleszko 2010 [1])

Wykorzystane w niniejszej analizie wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia opierają się na przeglądzie systematycznym w ramach którego odnaleziono badanie Reichardt 2012 dotyczące populacji pacjentów z MTM leczonych chemioterapią. W przypadku publikacji Simpson 2009 uwzględniono użyteczności z badań dotyczących raka płuc, które mogą nie przystawać do jakości życia pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich. W analizie Soini 2011 przyjęto użyteczności na podstawie badania Poveda 2005, w którym ocenę jakości życia przeprowadzono na małej grupie (23) pacjentów z MTM. W analizie Simpson 2009 pacjenci w grupie TRB włączani byli w relatywnie lepszym stanie zdrowia niż grupa BSC, co jest założeniem niekonserwatywnym, faworyzującym trabektedynę.

4.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W celu określenia zgodności wyników przeprowadzonej analizy z empirycznymi wynikami badań obserwacyjnych przyjęto do porównania średnią wartość czasu przeżycia pacjentów z MTM. Nie udało się odnaleźć badań epidemiologicznych i dużych badań obserwacyjnych oceniających czas przeżycia pacjentów z MTM odniesionych do 2. Linii leczenia. Niniejszy model obejmował pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby (BSC) oraz leczonych pazopanibem i trabektedyną. Zdecydowano się porównać uzyskane na podstawie modelowania wyniki dotyczące mediany czasu przeżycia pacjentów oraz mediany czasu leczenia z wynikami przyjętych do modelowania badań RCT. Porównanie to pozwala ocenić adekwatność prezentowanego modelu w stosunku do danych źródłowych z badań.

Poniżej w tabeli (Tabela 21) przedstawiono wyznaczone w niniejszej analizie wartości średniego czasu przeżycia pacjentów z MTM w zależności od rodzaju interwencji, które zostały uwzględnione w analizie oraz wartości wyznaczone w badaniach (PALETTE [3], Demetri 2009 [2]) dotyczących analizowanych interwencji.

Tabela 21.
Porównanie średniego czasu życia pacjentów wyznaczonego z modelu w stosunku do danych źródłowych.

Interwencja	Mediana czasu leczenia [tygodnie]		Mediana czasu przeżycia [miesiące]	
	Na podstawie badań RCT	Wyznaczona w modelu	Na podstawie badań RCT	Wyznaczona w modelu
Pazopanib	16,4	■	12,5	■
BSC	8,1	■	10,7	■
Trabectedyna	15,0	■	13,9	■

Z powyższych danych wynika, zarówno mediana czasu trwania życia jak i mediana czasu leczenia pacjentów z MTM wyznaczona w niniejszym modelu [REDACTED]

5. WYNIKI – PORÓWNANIE PAZ – BSC

5.1. Wyniki oceny klinicznej (PAZ – BSC)

Oszacowana w modelu średnia wartość QALY w 5-letnim horyzoncie czasowym [REDACTED] dla pazopanibu oraz [REDACTED] dla BSC. Szczegółowe wyniki (wraz z 95% przedziałem ufności) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22). Oszacowana w modelu średnia wartość LY w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED] dla pazopanibu oraz [REDACTED] dla BSC. Szczegółowe wyniki (wraz z 95% przedziałem ufności) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Wyniki oceny klinicznej PAZ – BSC

Kategorie	Pazopanib			BSC		
	Średnia	-CI 95%;	+ CI 95%	Średnia	-CI 95%;	+ CI 95%
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zastosowanie pazopanibu zamiast terapii BSC [REDACTED] QALY oraz [REDACTED]. W tabeli poniżej (Tabela 23) zestawiono szczegółowo inkrementalne wyniki oceny klinicznej.

Tabela 23.
Wyniki inkrementalne PAZ - BSC

Porównanie	Wyniki Inkrementalne		
	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Pazopanib vs. BSC (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pazopanib vs. BSC (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

[REDACTED].

5.2.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – BSC z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt (z perspektywy płatnika publicznego) na jednego pacjenta z mięsakiem tkanki miękkiej ponoszony na jednego pacjenta wynosi ██████ w przypadku terapii pazopanibem oraz ██████ w przypadku BSC. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków i ich administracji, koszty działań niepożądanych) przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe (RSS)

Kategorie		Pazopanib			BSC		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt leków	[zł]	████	████	████	█	█	█
Koszt podania	[zł]	█	█	█	█	█	█
Koszt monitorowania	[zł]	████	████	████	█	█	█
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	████	████	████	█	█	█
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	████	████	████	████	████	████
Koszt chemioterapii i radioterapii paliatywnej	[zł]	████	████	████	████	████	████
Koszt całkowity	[zł]	████	████	████	████	████	████

5.2.2. Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) z uwzględnieniem RSS

Koszt zastosowania pazopanibu w miejsce terapii BSC ██████, przy jednocześnie lepszych efektach zdrowotnych terapii. Wartość ICER dla pazopanibu na dodatkową jednostkę QALY wyniosło ██████. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.
Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego (RSS)

Kategorie		Pazopanib - BSC		
		Średnia	-CI 95%;	+ CI 95%
Koszt leków	[zł]	████	████	████
Koszt podania	[zł]	█	█	█
Koszt monitorowania	[zł]	████	████	████
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	████	████	████
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	████	████	████
Koszt chemioterapii i radioterapii paliatywnej	[zł]	████	████	████

Kategorie	Pazopanib - BSC		
	Średnia	-CI 95%;	+ CI 95%
Koszty całkowite [zł]	████	████	████
QALY -	████	████	████
LY [y]	████	████	████
ICER (QALY) [zł]	████	████	████
ICER (LY) [zł]	████	████	████

Maksymalną cenę zbytu netto pazopanibu w zależności od opakowania, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (105 801 zł) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) (RSS)

Preparat	Opakowanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]
Votrient®	██████████	██████████
Votrient®	██████████	██████████
Votrient®	██████████	██████████
Votrient®	██████████	██████████

5.2.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. BSC) z uwzględnieniem RSS

5.2.3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (RSS)

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych (scenariusze: 1a, 1b, 1c),
- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych (scenariusz: 2),
- uwzględnienie w obliczeniach średniego HR dla PFS i OS (scenariusz: 3),
- brak uwzględnienia kosztów chemioterapii oraz radioterapii paliatywnej po progresji choroby (scenariusz: 4),
- koszt opieki paliatywnej na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych (scenariusz: 5),
- marża hurtowa dla pazopanibu na poziomie 0% (bezpośrednie dostarczanie leku do szpitali) (scenariusz 6),
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania Shingler 2012 [39] (scenariusz 7).

Zestawienie analizowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości można odnaleźć w aneksie (rozdział 14.7). Wyniki w zakresie kosztów całkowitych, QALY, inkrementalny koszt całkowity, inkrementalne QALY oraz wartość ICER dla porównania pazopanibu z terapią BSC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego (RSS)

Scenariusz	Wyniki PAZ		Wyniki BSC		PAZ - BSC		
	Koszt całkowity [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	QALY	Inkrementalny koszt całkowity [zł]	Inkrementalne QALY	ICER [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████
1a	████	████	████	████	████	████	████
1b	████	████	████	████	████	████	████
1c	████	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████	████
4	████	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████	████
6	████	████	████	████	████	████	████
7	████	████	████	████	████	████	████

Wyznaczone wartości cen progowych, dla porównania pazopanibu z terapią BSC w zależności od wielkości opakowania uwzględnionego w obliczeniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Wyznaczone ceny progowe (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego (RSS)

Scenariusz	Opakowania preparatu Votrient®			
	████	████	████	████
Wariant podstawowy	████	████	████	████
1a	████	████	████	████
1b	████	████	████	████
1c	████	████	████	████
2	████	████	████	████
3	████	████	████	████
4	████	████	████	████
5	████	████	████	████
6	████	████	████	████
7	████	████	████	████

Na podstawie przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono, że żaden z założonych w analizie parametrów nie ma wpływu na jakościowy wynik analizy. [REDACTED]

5.2.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości (RSS)

W analizie probabilistycznej 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 terapią 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 terapią badaną jest wyższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym zmniejszeniu się ilości uzyskanych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią zdominowaną.

Wartości kosztów i efektów zdrowotnych oraz odpowiednich współczynników kosztów-efektywności uzyskane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zaprezentowano w postaci ich 95% przedziałów ufności w podrozdziałach 5.2.1, 5.2.2. [REDACTED]

Wykres 4.

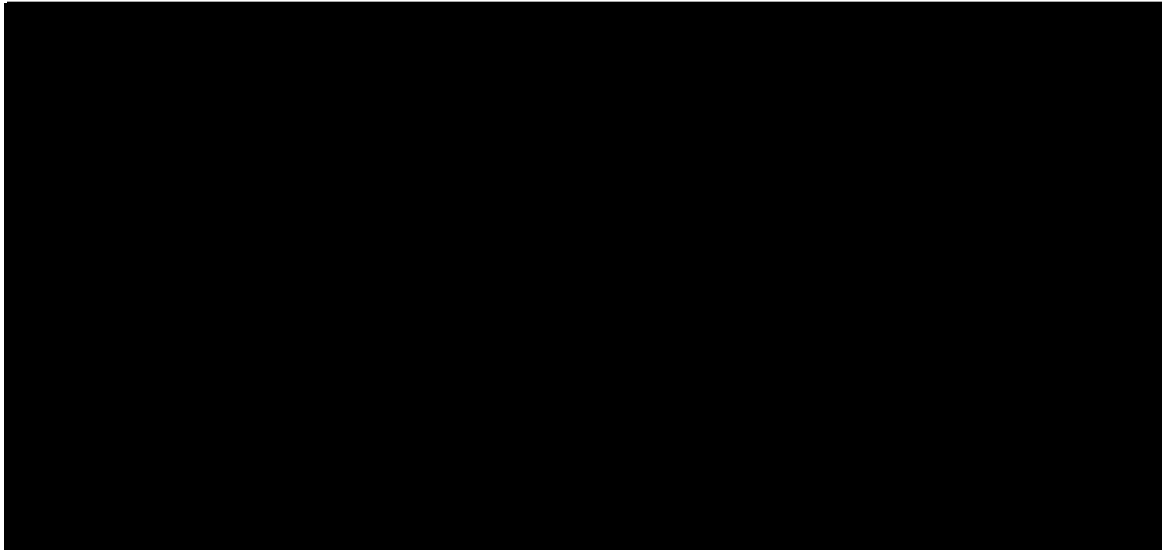


Wykres 5.



[Redacted text block]

Wykres 6.
Inkrementalny koszt na uzyskanie QALY - krzywe akceptowalności kosztów – efektywności (CEAC) – PAZ, BSC (RSS)



5.3. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

5.3.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – BSC z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt (z poszerzonej perspektywy płatnika) na jednego pacjenta z mięsakiem tkanki miękkiej ponoszony na jednego pacjenta wynosi ██████ w przypadku terapii pazopanibem oraz ██████ w przypadku BSC. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków i ich administracji, koszty działań niepożądanych) przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe

Kategorie		Pazopanib			BSC		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt leków	[zł]	█████	█████	█████	█	█	█
Koszt podania	[zł]	█	█	█	█	█	█
Koszt monitorowania	[zł]	█████	█████	█████	█	█	█
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ + pacjent	[zł]	█	█	█	█	█	█
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Koszt chemioterapii i radioterapii paliatywnej	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Koszt całkowity	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████

5.3.2. Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) z uwzględnieniem RSS

Koszt zastosowania pazopanibu w miejsce terapii BSC jest wyższy, przy jednocześnie lepszych efektach zdrowotnych terapii. Wartość ICER dla pazopanibu na dodatkową jednostkę QALY wyniosło [REDACTED]. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Kategorie		Pazopanib - BSC		
		Średnia	-CI 95%;	+ CI 95%
Koszt leków	[zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	[zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania	[zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ + pacjent	[zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt chemioterapii i radioterapii paliatywnej	[zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[y]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER	(QALY) [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER	(LY) [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Maksymalną cenę zbytu netto pazopanibu w zależności od opakowania, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (105 801 zł) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Cena progowa dla preparatu Votrient (w zależności od opakowania) – porównanie z BSC

Preparat	Opakowanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]
Votrient®	[REDACTED]	[REDACTED]
Votrient®	[REDACTED]	[REDACTED]
Votrient®	[REDACTED]	[REDACTED]
Votrient®	[REDACTED]	[REDACTED]

5.3.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. BSC) z uwzględnieniem RSS

5.3.3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (RSS)

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych (scenariusze: 1a, 1b, 1c),
- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych (scenariusz: 2),
- uwzględnienie w obliczeniach średniego HR dla PFS i OS (scenariusz: 3),
- brak uwzględnienia kosztów chemioterapii oraz radioterapii paliatywnej po progresji choroby (scenariusz: 4),
- koszt opieki paliatywnej na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych (scenariusz: 5),
- marża hurtowa dla pazopanibu na poziomie 0% (bezpośrednie dostarczanie leku do szpitali) (scenariusz 6),
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania Shingler 2012 [39] (scenariusz 7).

Zestawienie analizowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości można odnaleźć w aneksie (rozdział 14.7). Wyniki w zakresie kosztów całkowitych, QALY, inkrementalny koszt całkowity, Inkrementalne QALY oraz wartość ICER dla porównania pazopanibu z terapią BSC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wyniki PAZ		Wyniki BSC		PAZ - BSC		
	Koszt całkowity [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	QALY	Inkrementalny koszt całkowity [zł]	Inkrementalne QALY	ICER [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████
1a	████	████	████	████	████	████	████
1b	████	████	████	████	████	████	████
1c	████	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████	████
4	████	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████	████
6	████	████	████	████	████	████	████
7	████	████	████	████	████	████	████

Wyznaczone wartości cen progowych, dla porównania pazopanibu z terapią BSC w zależności od wielkości opakowania uwzględnionego w obliczeniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyznaczone ceny progowe (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego (RSS)

Scenariusz	Opakowania preparatu Votrient®			
Wariant podstawowy				
1a				
1b				
1c				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

5.3.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości – perspektywa poszerzona płatnika (RSS)

W analizie probabilistycznej 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.

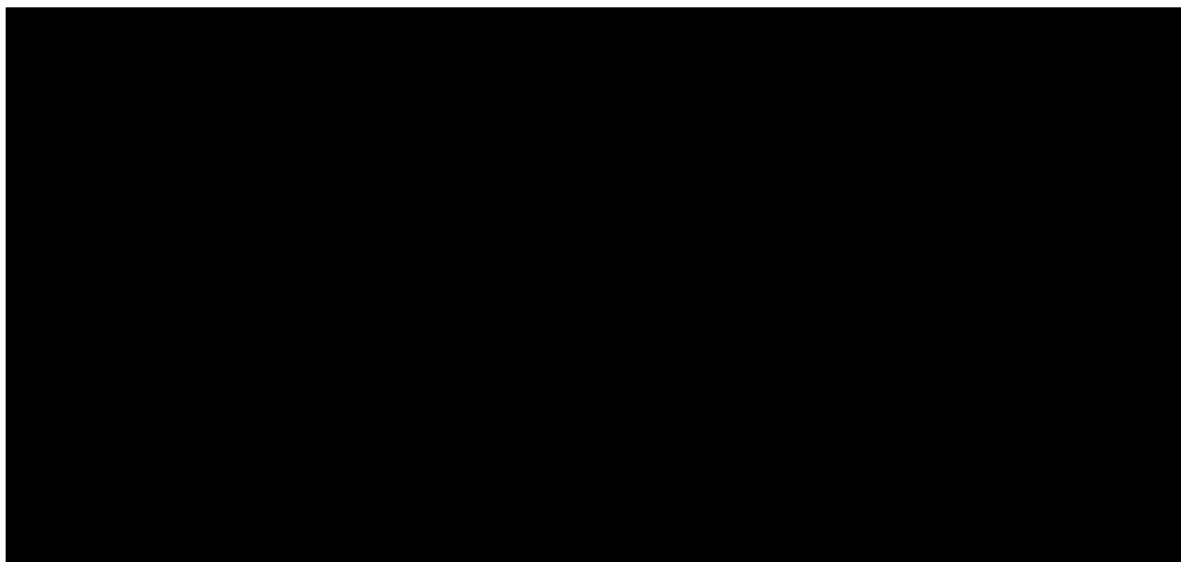
Uzyskanie wyniku z czwartej ćwiartki oznacza, iż koszt terapii badaną jest niższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym uzyskaniu dodatkowych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią dominującą.

Uzyskanie wyniku z drugiej ćwiartki oznacza, iż koszt terapią badaną jest wyższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym zmniejszeniu się liczby uzyskanych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią zdominowaną.

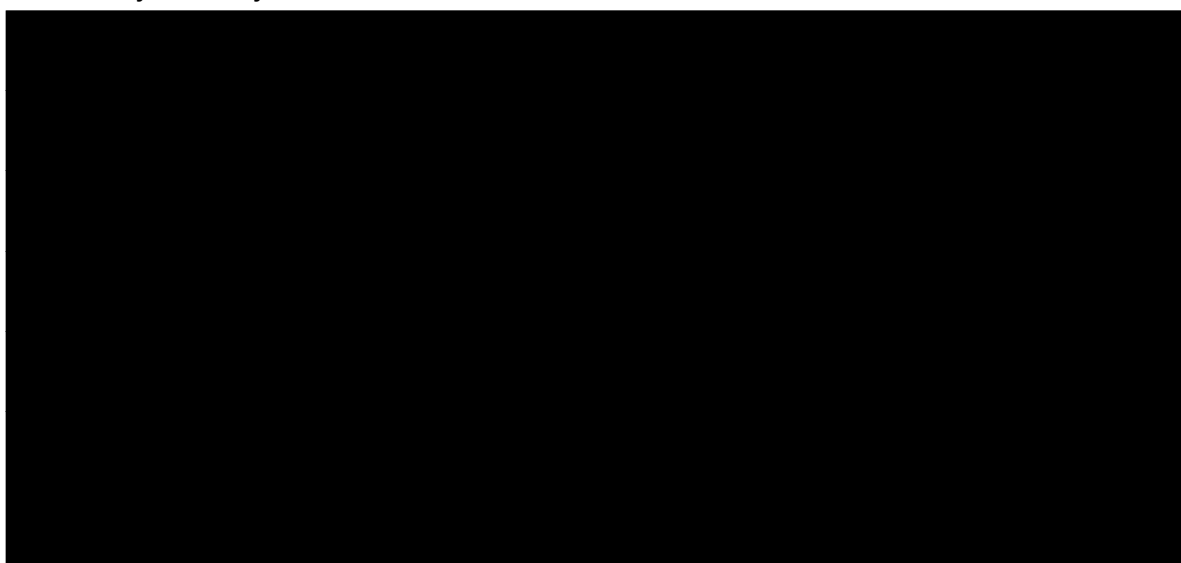
Wartości kosztów i efektów zdrowotnych oraz odpowiednich współczynników kosztów-efektywności uzyskane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zaprezentowano w postaci ich 95% przedziałów ufności w podrozdziałach 5.3.1, 5.2.2. [REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 7.
Inkrementalny koszt za zyskane QALY: PAZ vs BSC

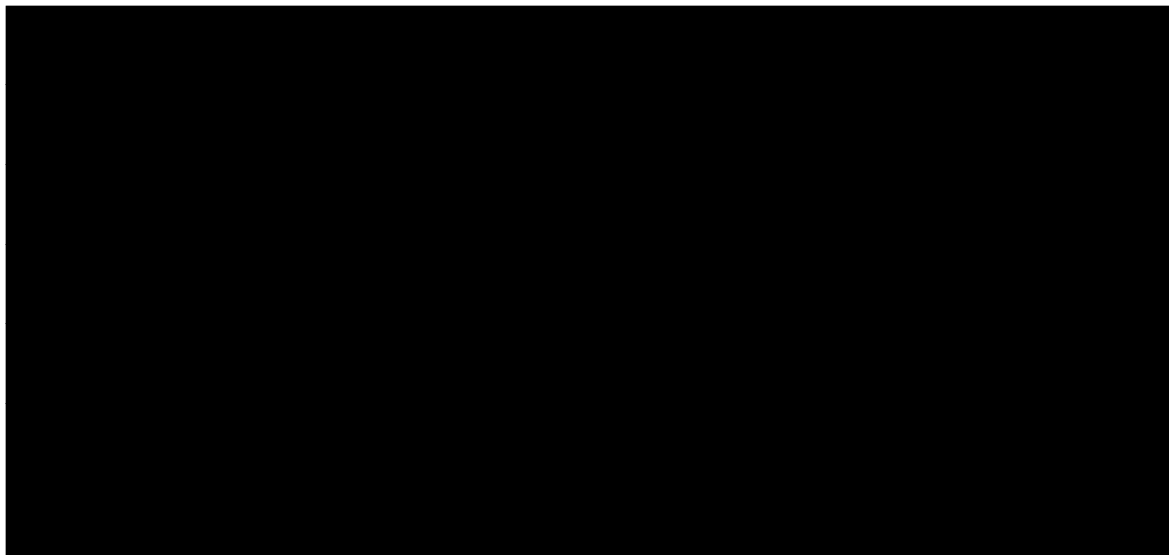


Wykres 8.
Inkrementalny koszt za zyskane LY: PAZ vs BSC



Wykres 9.

Inkrementalny koszt na uzyskanie QALY - krzywe akceptalności kosztów – efektywności (CEAC) – PAZ, BSC



5.4. Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

5.4.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – BSC bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt (z perspektywy płatnika publicznego) na jednego pacjenta z mięsakiem tkanki miękkiej ponoszony na jednego pacjenta wynosi ██████ w przypadku terapii pazopanibem oraz ██████ w przypadku BSC. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków i ich administracji, koszty działań niepożądanych) przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.

Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe

Kategorie		Pazopanib			BSC		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt leków	[zł]	████	████	████	█	█	█
Koszt podania	[zł]	█	█	█	█	█	█
Koszt monitorowania	[zł]	████	████	████	█	█	█
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	████	████	████	████	████	████

Kategorie		Pazopanib			BSC		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	████	████	████	████	████	████
Koszt chemioterapii i radioterapii paliatywnej	[zł]	████	████	████	████	████	████
Koszt całkowity	[zł]	████	████	████	████	████	████

5.4.2. Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) bez uwzględnienia RSS

Koszt zastosowania pazopanibu w miejsce terapii BSC jest wyższy, przy jednocześnie lepszych efektach zdrowotnych terapii. Wartość ICER dla pazopanibu na dodatkową jednostkę QALY wyniosła ██████████. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego

Kategorie		Pazopanib - BSC		
		Średnia	-CI 95%;	+ CI 95%
Koszt leków	[zł]	████	████	████
Koszt podania	[zł]	█	█	█
Koszt monitorowania	[zł]	████	████	████
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	████	████	████
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	████	████	████
Koszt chemioterapii i radioterapii paliatywnej	[zł]	████	████	████
Koszty całkowite	[zł]	████	████	████
QALY	-	████	████	████
LY	[y]	████	████	████
ICER	(QALY) [zł]	████	████	████
ICER	(LY) [zł]	████	████	████

Maksymalną cenę zbytu netto pazopanibu w zależności od opakowania, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (105 801 zł) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania)

Preparat	Opakowanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]
Votrient®	██████████	██████████
Votrient®	██████████	██████████
Votrient®	██████████	██████████
Votrient®	██████████	██████████

5.4.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. BSC) bez uwzględnienia RSS

5.4.3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (bez RSS)

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych (scenariusze: 1a, 1b, 1c),
- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych (scenariusz: 2),
- uwzględnienie w obliczeniach średniego HR dla PFS i OS (scenariusz: 3),
- brak uwzględnienia kosztów chemioterapii oraz radioterapii paliatywnej po progresji choroby (scenariusz: 4),
- koszt opieki paliatywnej na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych (scenariusz: 5),
- marża hurtowa dla pazopanibu na poziomie 0% (bezpośrednie dostarczanie leku do szpitali) (scenariusz 6),
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania Shingler 2012 [39] (scenariusz 7).

Zestawienie analizowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości można odnaleźć w aneksie (rozdział 14.7). Wyniki w zakresie kosztów całkowitych, QALY, inkrementalny koszt całkowity, inkrementalne QALY oraz wartość ICER dla porównania pazopanibu z terapią BSC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wyniki PAZ		Wyniki BSC		PAZ - BSC		
	Koszt całkowity [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	QALY	Inkrementalny koszt całkowity [zł]	Inkrementalne QALY	ICER [zł]
Wariant podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
1a	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

5.4.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości (bez RSS)

W analizie probabilistycznej 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.

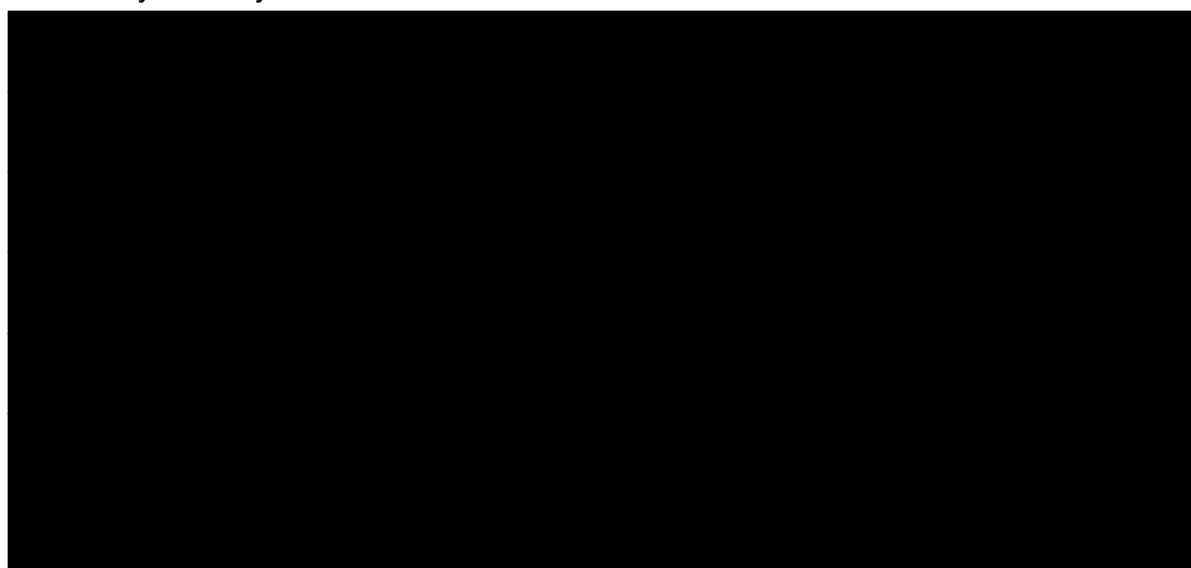
Uzyskanie wyniku z trzeciej ćwiartki oznacza, iż zarówno koszt jak i uzyskana wartość QALY dla terapii badanej są niższe niż dla terapii opcjonalnej, w konsekwencji wyznaczyć można koszt inkrementalny uzyskania dodatkowej jednostki QALY w przypadku zmiany terapii badanej na opcjonalną.

Uzyskanie wyniku z czwartej ćwiartki oznacza, iż koszt terapią badaną jest niższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym uzyskaniu dodatkowych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią dominującą.

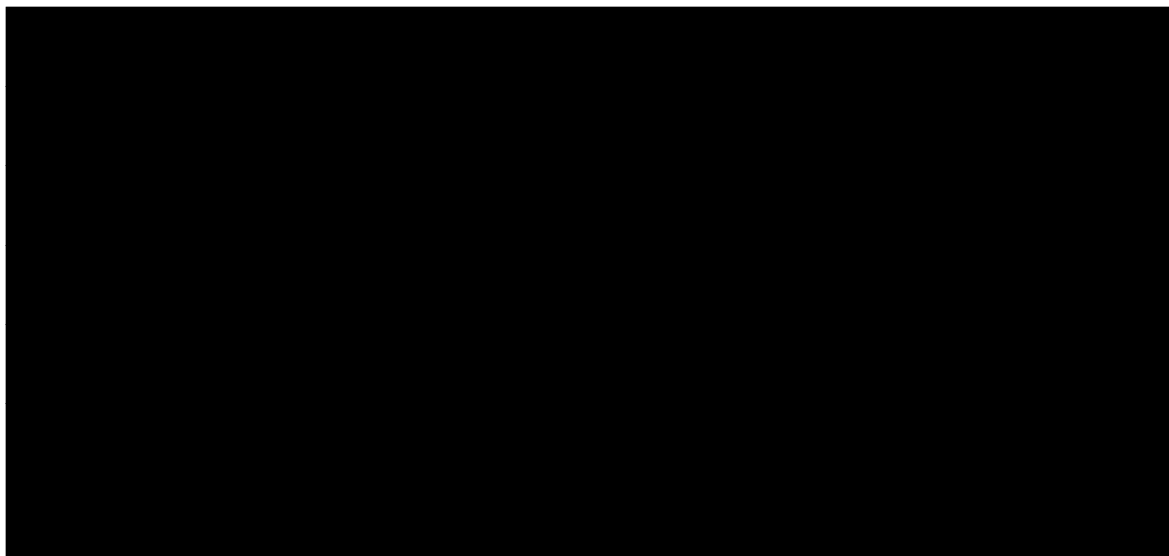
Uzyskanie wyniku z drugiej ćwiartki oznacza, iż koszt terapią badaną jest wyższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym zmniejszeniu się ilości uzyskanych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią zdominowaną.

Wartości kosztów i efektów zdrowotnych oraz odpowiednich współczynników kosztów-efektywności uzyskane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zaprezentowano w postaci ich 95% przedziałów ufności w podrozdziałach 5.4.1, 5.4.2. [REDACTED]

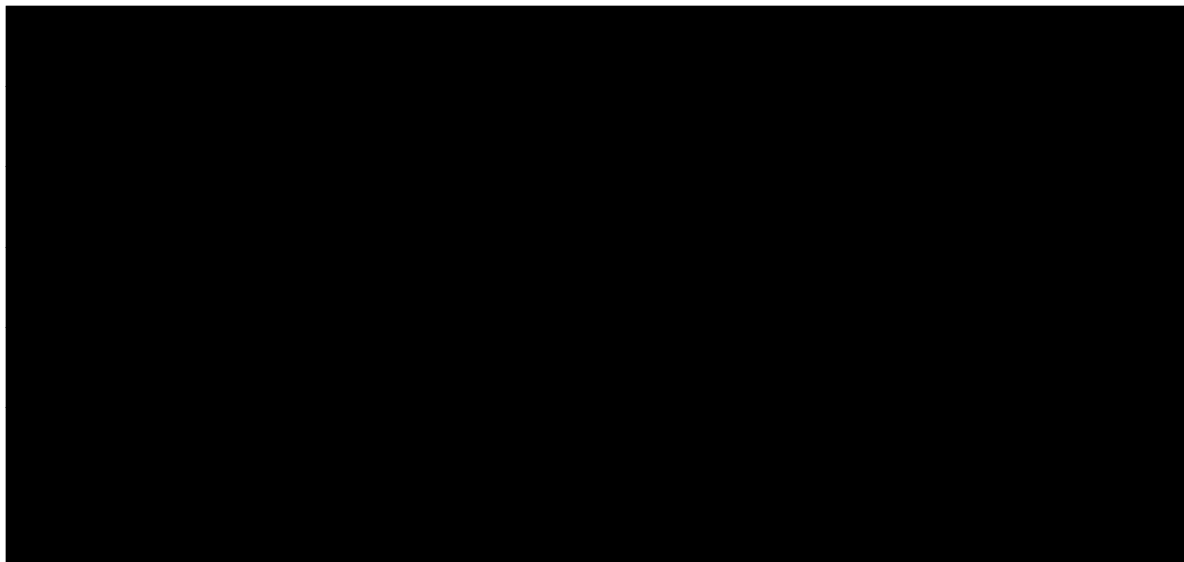
Wykres 10.
Inkrementalny koszt za zyskane QALY: PAZ vs BSC



Wykres 11.
Inkrementalny koszt za zyskane LY: PAZ vs BSC



Wykres 12.
Inkrementalny koszt na uzyskanie QALY - krzywe akceptalności kosztów – efektywności (CEAC) – PAZ, BSC



5.5. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

5.5.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – BSC bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt (z perspektywy poszerzonej płatnika) na jednego pacjenta z mięsakiem tkanki miękkiej ponoszony na jednego pacjenta wynosi [REDACTED] w przypadku

Kategorie		Pazopanib - BSC		
		Średnia	-CI 95%;	+ CI 95%
Koszty całkowite	[zł]	██████	██████	██████
QALY	-	██████	██████	██████
LY	[y]	██████	██████	██████
ICER	(QALY) [zł]	██████	██████	██████
ICER	(LY) [zł]	██████	██████	██████

Maksymalną cenę zbytu netto pazopanibu w zależności od opakowania, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (105 801 zł) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Cena progowa dla preparatu Votrient (w zależności od opakowania) – porównanie z BSC

Preparat	Opakowanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]
Votrient®	██████████	██████
Votrient®	██████████	██████
Votrient®	██████████	██████
Votrient®	██████████	██████

5.5.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. BSC) bez uwzględnienia RSS

5.5.3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (bez uwzględnienia RSS)

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych (scenariusze: 1a, 1b, 1c),
- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych (scenariusz: 2),
- uwzględnienie w obliczeniach średniego HR dla PFS i OS (scenariusz: 3),
- brak uwzględnienia kosztów chemioterapii oraz radioterapii paliatywnej po progresji choroby (scenariusz: 4),
- koszt opieki paliatywnej na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych (scenariusz: 5),
- marża hurtowa dla pazopanibu na poziomie 0% (bezpośrednie dostarczanie leku do szpitali) (scenariusz 6),
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania Shingler 2012 [39] (scenariusz 7).

Zestawienie analizowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości można odnaleźć w aneksie (rozdział 14.7). Wyniki w zakresie kosztów całkowitych, QALY, inkrementalny koszt całkowity, Inkrementalne QALY oraz wartość ICER dla porównania pazopanibu z terapią BSC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wyniki PAZ		Wyniki BSC		PAZ - BSC		
	Koszt całkowity [zł]	QALY	Koszt całkowity [zł]	QALY	Inkrementalny koszt całkowity [zł]	Inkrementalne QALY	ICER [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████
1a	████	████	████	████	████	████	████
1b	████	████	████	████	████	████	████
1c	████	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████	████
4	████	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████	████
6	████	████	████	████	████	████	████
7	████	████	████	████	████	████	████

Wyznaczone wartości cen progowych, dla porównania pazopanibu z terapią BSC w zależności od wielkości opakowania uwzględnionego w obliczeniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Wyznaczone ceny progowe (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego (RSS)

Scenariusz	Opakowania preparatu Votrient®			
	████	████	████	████
Wariant podstawowy	████	████	████	████
1a	████	████	████	████
1b	████	████	████	████
1c	████	████	████	████
2	████	████	████	████
3	████	████	████	████
4	████	████	████	████
5	████	████	████	████
6	████	████	████	████

Scenariusz	Opakowania preparatu Votrient®			
7				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.5.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości – perspektywa poszerzona płatnika (bez uwzględnienia RSS)

W analizie probabilistycznej 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 terapią 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 terapią badaną jest wyższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym zmniejszeniu się ilości uzyskanych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią zdominowaną.

Wartości kosztów i efektów zdrowotnych oraz odpowiednich współczynników kosztów-efektywności uzyskane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zaprezentowano w postaci ich 95% przedziałów ufności w podrozdziałach 5.5.1, 5.5.2. [REDACTED]

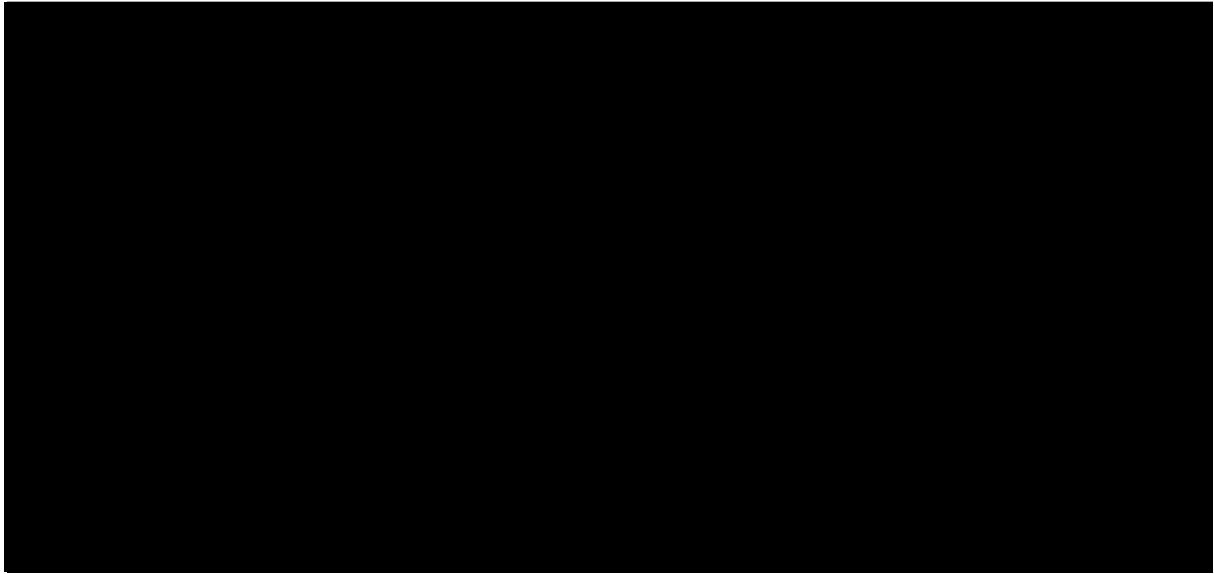
[REDACTED]

[REDACTED]

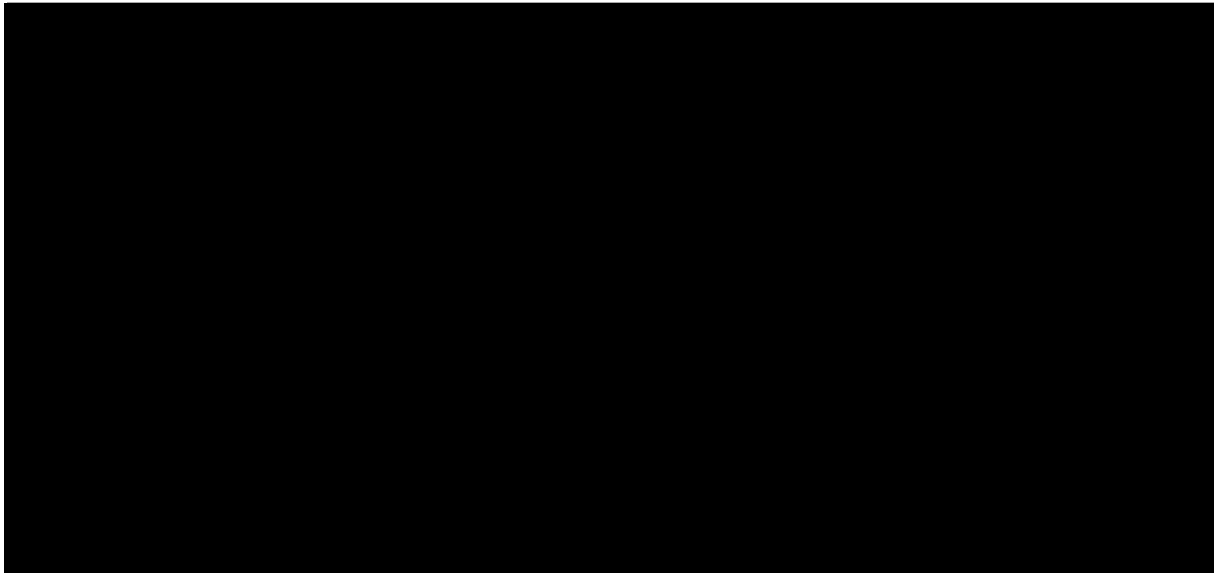
[REDACTED]

[REDACTED]

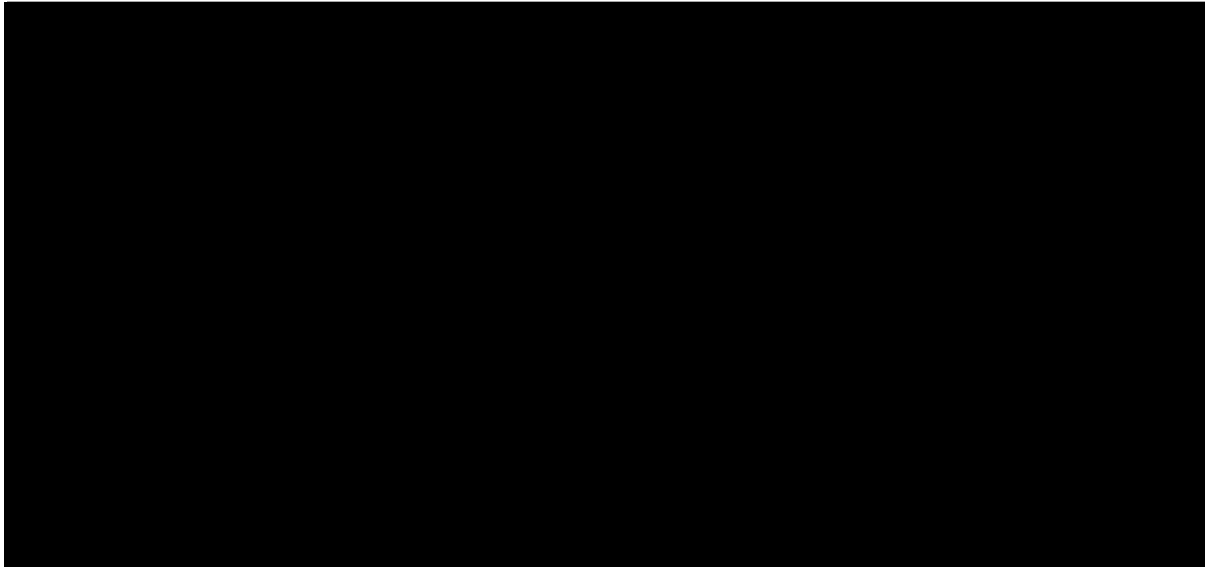
Wykres 13.
Inkrementalny koszt za zyskane QALY: PAZ vs BSC



Wykres 14.
Inkrementalny koszt za zyskane LY: PAZ vs BSC



Wykres 15.
Inkrementalny koszt na uzyskanie QALY - krzywe akceptalności kosztów – efektywności (CEAC) – PAZ, BSC



6. ZESTAWIENIE WYNIKÓW PAZ - TRB

6.1. Wyniki oceny klinicznej PAZ – TRB

Oszacowana w modelu średnia wartość QALY w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosi [redacted] dla pazopanibu oraz [redacted] dla TRB. Szczegółowe wyniki (wraz z 95% przedziałem ufności) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 44). Oszacowana w modelu średnia wartość LY w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosi [redacted] roku dla pazopanibu oraz [redacted] roku dla TRB. Szczegółowe wyniki (wraz z 95% przedziałem ufności) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 44).

Tabela 44.
Wyniki oceny klinicznej PAZ – TRB

Kategorie	Pazopanib			Trabectedyna		
	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2. Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

6.2.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – TRB – perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt (z perspektywy płatnika) ponoszony na jednego pacjenta z mięsakiem tkanki miękkiej ponoszony na jednego pacjenta wynosi [redacted] w przypadku terapii pazopanibem oraz [redacted] w przypadku TRB. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków i ich administracji, koszty działań niepożądanych) przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe

Kategorie		Pazopanib			TRB		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt leków	[zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania	[zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania	[zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategorie	Pazopanib			TRB		
	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████

6.2.2. CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) – perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła ██████ dla terapii pazopanibem oraz ██████ dla terapii trabektedyną. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
CER i cena progowa (PAZ vs. TRB)

Kategorie	Pazopanib			Trabektedyna		
	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	██████	██████	██████	██████	██████	██████
CER	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabektedyny. Cenę progową pazopanibu w zależności od opakowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) – na podstawie CER dla PAZ oraz TRB

Preparat	Opakowanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]
Votrient®	██████████	██████
Votrient®	██████████	██████
Votrient®	██████████	██████
Votrient®	██████████	██████

6.2.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. TRB) z uwzględnieniem RSS

6.2.3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (RSS)

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych (scenariusze: 1a, 1b, 1c),

- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych (scenariusz: 2),
- koszt opieki paliatywnej na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych (scenariusz: 3),
- uwzględnienie powierzchni ciała 1,79 m² (scenariusz 4),
- marża hurtowa dla pazopanibu na poziomie 0% (bezpośrednie dostarczanie leku do szpitali) (scenariusz 5),
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania Shingler 2012 [39] (scenariusz 6).

Zestawienie analizowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości można odnaleźć w aneksie (rozdział 14.7). Wyniki w zakresie kosztów całkowitych, QALY oraz wartość CER dla analizowanych terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. TRA) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wyniki PAZ			Wyniki TRB							
	Koszt całkowity [zł]	QALY	CER [zł]	Koszt całkowity [zł]	QALY	CER [zł]	Cena progowa [zł] dla opakowań:				
							1	2	3	4	
Wariant podstawowy											
1a											
1b											
1c											
2											
3											
4											
5											
6											

[Redacted content]

6.3. Poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS

6.3.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – TRB – poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt (z perspektywy poszerzonej płatnika) na jednego pacjenta z mięsakiem tkanki miękkiej ponoszony na jednego pacjenta wynosi ██████ w przypadku terapii pazopanibem oraz ██████ w przypadku TRB. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków i ich administracji, koszty działań niepożądanych) przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 49).

Tabela 49.
Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe

Kategorie		Pazopanib			TRB		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt leków	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Koszt podania	[zł]	█	█	█	█████	█████	█████
Koszt monitorowania	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Koszt leczenia działań niepożądanych Pacjent	[zł]	█	█	█	█	█	█
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Koszt całkowity	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████

6.3.2. CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) – poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS

Wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła ██████ dla terapii pazopanibem oraz ██████ dla terapii trabectedyną. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.
CER i cena progowa (PAZ vs. TRB)

Kategorie		Pazopanib			Trabectedyna		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt całkowity	[zł]	█████	█████	█████	█████	█████	█████
QALY		█████	█████	█████	█████	█████	█████
CER		█████	█████	█████	█████	█████	█████

Wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabectedyny. Cenę progową pazopanibu w zależności od opakowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.
Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) – na podstawie CER dla PAZ i TRB

Preparat	Opakowanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]
Votrient®	██████████	██████████
Votrient®	██████████	██████████
Votrient®	██████████	██████████
Votrient®	██████████	██████████

6.3.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. TRB) – poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS

6.3.3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (RSS)

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych (scenariusze: 1a, 1b, 1c),
- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych (scenariusz: 2),
- koszt opieki paliatywnej na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych (scenariusz: 3),
- uwzględnienie powierzchni ciała 1,79 m² (scenariusz 4),
- marża hurtowa dla pazopanibu na poziomie 0% (bezpośrednie dostarczanie leku do szpitali) (scenariusz 5),
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania Shingler 2012 [41] (scenariusz 6).

Zestawienie analizowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości można odnaleźć w aneksie (rozdział 14.7). Wyniki w zakresie kosztów całkowitych, QALY oraz wartość CER dla analizowanych terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. TRA) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wyniki PAZ						Wyniki TRB			
	Koszt całkowity [zł]	QALY	CER [zł]	Koszt całkowity [zł]	QALY	CER [zł]	Cena progowa [zł] dla opakowań:			
							■	■	■	■
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■

6.4. Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

6.4.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – TRB – perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt (z perspektywy płatnika) ponoszony na jednego pacjenta z mięsakiem tkanki miękkiej ponoszony na jednego pacjenta wynosi ■ w przypadku terapii pazopanibem oraz ■ w przypadku TRB. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe ■ (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe

Kategorie		Pazopanib			TRB		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt leków	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt podania	[zł]	█	█	█	██████	██████	██████
Koszt monitorowania	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt całkowity	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████

6.4.2. CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) – perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła ████████ dla terapii pazopanibem oraz ████████ dla terapii trabektedyną. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 54).

Tabela 54.
CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) bez uwzględnienia RSS

Kategorie		Pazopanib			Trabektedyna		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt całkowity	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY		██████	██████	██████	██████	██████	██████
CER		██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabektedyny. Cenę progową pazopanibu w zależności od opakowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) – na podstawie CER dla PAZ oraz TRB bez uwzględnienia RSS

Preparat	Opakowanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]
Votrient®	██████	██████
Votrient®	██████	██████
Votrient®	██████	██████
Votrient®	██████	██████

6.4.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. TRB) bez uwzględnienia RSS

6.4.3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (bez uwzględnienia RSS)

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych (scenariusze: 1a, 1b, 1c),
- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych (scenariusz: 2),
- koszt opieki paliatywnej na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych (scenariusz: 3),
- uwzględnienie powierzchni ciała 1,79 m² (scenariusz 4),
- marża hurtowa dla pazopanibu na poziomie 0% (bezpośrednie dostarczanie leku do szpitali) (scenariusz 5),
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania Shingler 2012 [39] (scenariusz 6).

Zestawienie analizowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości można odnaleźć w aneksie (rozdział 14.7). Wyniki w zakresie kosztów całkowitych, QALY oraz wartość CER dla analizowanych terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. TRA) – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wyniki PAZ			Wyniki TRB						
	Koszt całkowity [zł]	QALY	CER [zł]	Koszt całkowity [zł]	QALY	CER [zł]	Cena progowa [zł] dla opakowań:			
							1	2	3	4
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
1a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
1b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
1c	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
4	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
6	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████



6.5. Poszerzona perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS

6.5.1. Wyniki oceny ekonomicznej PAZ – TRB – poszerzona perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym, średni koszt (z perspektywy poszerzonej płatnika) na jednego pacjenta z mięsakiem tkanki miękkiej ponoszony na jednego pacjenta wynosi ██████████ w przypadku terapii pazopanibem oraz ██████████ w przypadku TRB. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków i ich administracji, koszty działań niepożądanych) przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe

Kategorie		Pazopanib			TRB		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt leków	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt podania	[zł]	█	█	█	██████	██████	██████
Koszt monitorowania	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt leczenia działań niepożądanych NFZ	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt leczenia działań niepożądanych Pacjent	[zł]	█	█	█	█	█	█
Koszt opieki paliatywnej	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt całkowity	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████

6.5.2. CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) – poszerzona perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS

Wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła ██████████ dla terapii pazopanibem oraz ██████████ dla terapii trabectedyną. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 58).

Tabela 58.
CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) (bez uwzględnienia RSS)

Kategorie		Pazopanib			Trabectedyna		
		Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]	Średnia	[-CI 95%;	+ CI 95%]
Koszt całkowity	[zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY		██████	██████	██████	██████	██████	██████
CER		██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabectedyny. Cenę progową pazopanibu w zależności od opakowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) – na podstawie CER dla PAZ i TRB (bez uwzględnienia RSS)

Preparat	Opakowanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]
Votrient®	██████	██████
Votrient®	██████	██████
Votrient®	██████	██████
Votrient®	██████	██████

6.5.3. Analiza wrażliwości (PAZ vs. TRB) bez uwzględnienia RSS

6.5.3.1.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (bez uwzględnienia RSS)

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych (scenariusze: 1a, 1b, 1c),
- brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych (scenariusz: 2),
- koszt opieki paliatywnej na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach szpitalnych (scenariusz: 3),
- uwzględnienie powierzchni ciała 1,79 m² (scenariusz 4),
- marża hurtowa dla pazopanibu na poziomie 0% (bezpośrednie dostarczanie leku do szpitali) (scenariusz 5),
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie badania Shingler 2012 [41] (scenariusz 6).

Zestawienie analizowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości można odnaleźć w aneksie (rozdział 14.7). Wyniki w zakresie kosztów całkowitych, QALY oraz wartość CER dla analizowanych terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. TRA) – perspektywa płatnika publicznego (bez uwzględnienia RSS)

Scenariusz	Wyniki PAZ			Wyniki TRB			Cena progowa [zł] dla opakowań:			
	Koszt całkowity [zł]	QALY	CER [zł]	Koszt całkowity [zł]	QALY	CER [zł]	400mg x 60 tabl.	200mg x 90 tabl.	400mg x 30 tabl.	200mg x 30 tabl.
Wariant podstawowy										
1a										
1b										
1c										
2										
3										
4										
5										
6										

[Redacted content]

7. PODSUMOWANIE

7.1. Porównanie pazopanibu z BSC

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności średnia długość życia skorygowana jakością wynosi [REDACTED] dla pazopanibu oraz [REDACTED] dla BSC.

Stosowanie pazopanibu w miejsce BSC [REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]

[REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta BSC wynosi [REDACTED]

Stosowanie pazopanibu w miejsce BSC jest [REDACTED]

Wartość ICER na uzyskanie dodatkowej jednostki QALY w przypadku stosowania pazopanibu wynosi [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania (400mg x 60 tabl.) pazopanibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (105 801 zł), wynosi dla wariantu podstawowego analizy [REDACTED] dla perspektywy płatnika publicznego.

Poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]

[REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta BSC wynosi [REDACTED]

Stosowanie pazopanibu w miejsce [REDACTED]

Wartość ICER na uzyskanie dodatkowej jednostki QALY w przypadku stosowania pazopanibu wynosi [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania [REDACTED] pazopanibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (105 801 zł), wynosi dla wariantu podstawowego analizy [REDACTED] dla poszerzonej perspektywy płatnika.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED] [REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta BSC wynosi [REDACTED]. Stosowanie pazopanibu w miejsce BSC jest więc [REDACTED].

Wartość ICER na uzyskanie dodatkowej jednostki QALY w przypadku stosowania pazopanibu wynosi [REDACTED].

Maksymalna cena zbytu netto opakowania ([REDACTED]) pazopanibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (105 801 zł), wynosi dla wariantu podstawowego analizy [REDACTED] dla perspektywy płatnika publicznego.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Poszerzona perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED] [REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta BSC wynosi [REDACTED]. [REDACTED]

Wartość ICER na uzyskanie dodatkowej jednostki QALY w przypadku stosowania pazopanibu wynosi [REDACTED].

Maksymalna cena zbytu netto opakowania (400mg x 60 tabl.) pazopanibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (105 801 zł), wynosi dla wariantu podstawowego analizy [REDACTED] dla poszerzonej perspektywy płatnika.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

7.2. Zestawienie pazopanibu z trabektedyną

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności średnia długość życia skorygowana jakością wynosi [REDACTED] dla pazopanibu oraz [REDACTED] dla TRB.

Perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem (bez uwzględnienia kosztów chemioterapii i radioterapii po progresji choroby) wynosi [REDACTED]. Koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta TRB wynosi [REDACTED], koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED].

W 5-letnim horyzoncie czasowym wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła [REDACTED] dla terapii pazopanibem oraz [REDACTED] dla terapii trabektedyną. Cena progowa pazopanibu (opakowanie 400mg x 60 tabl.) wyniosła [REDACTED]. W tym przypadku wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabektedyny.

Poszerzona perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem (bez uwzględnienia kosztów chemioterapii i radioterapii po progresji choroby) wynosi [REDACTED]. Koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta TRB wynosi [REDACTED], koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED].

W 5-letnim horyzoncie czasowym wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła [REDACTED] dla terapii pazopanibem oraz [REDACTED] dla terapii trabektedyną. Cena progowa pazopanibu (opakowanie 400mg x 60 tabl.) wyniosła [REDACTED]. W tym przypadku wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabektedyny.

Perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem (bez uwzględnienia kosztów chemioterapii i radioterapii po progresji choroby) wynosi [REDACTED]. Koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta TRB wynosi [REDACTED], koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED].

W 5-letnim horyzoncie czasowym wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła [REDACTED] dla terapii pazopanibem oraz [REDACTED] dla terapii trabektedyną. Cena progowa pazopanibu (opakowanie 400mg x 60 tabl.) wyniosła [REDACTED]. W tym przypadku wysokość ceny progowej oznacza cenę dla jakiej wartość CER dla pazopanibu przyjmie wysokość równą wartości CER dla trabektedyny.

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

W 5-letnim horyzoncie czasowym średni koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta pazopanibem (bez uwzględnienia kosztów chemioterapii i radioterapii po progresji choroby) wynosi [REDACTED], koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED]. Średni koszt leczenia jednego pacjenta TRB wynosi [REDACTED] koszt substancji czynnej wynosi [REDACTED].

W 5-letnim horyzoncie czasowym Wartość CER dla pazopanibu na jednostkę QALY wyniosła [REDACTED] dla terapii pazopanibem oraz [REDACTED] dla terapii trabektedyną. Cena progowa pazopanibu (opakowanie 400mg x 60 tabl.) [REDACTED].

8. WNIOSKI

Wyniki analizy ekonomicznej w zakresie klinicznych punktów końcowych (QALY i LYG) pokazują, że pazopanib [REDAKTOWANE].

Wyznaczony w niniejszej analizie koszt leczenia pazopanibem [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż obecnie jedynie dla mięsaka gładkokomórkowego oraz tłuszczakomięsaka istnieje terapia zarejestrowana w II linii leczenia choroby rozsianej, natomiast dla pozostałych podtypów mięsaków brak jest takich interwencji. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu pazopanibu pozwoliłoby na podjęcie leczenia części pacjentów z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu I linii leczenia. Dla tej grupy pacjentów pazopanib jest jedynym lekiem ze wskazaniem rejestracyjnym, dla którego dostępne są wyniki badania III fazy w ocenianym stadium choroby.

Obecnie NFZ finansuje świadczenie - leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna (Yondelis®) w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ. Oprócz uwzględnionej w programie „Leczenie mięsaków tkanek miękkich” trabectedyny brak jest alternatywnych, zarejestrowanych standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji na antracyklinach i/lub fosfamidzie. Z otrzymanych w analizie wyników można wywnioskować, że [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Uwzględnienie zatem pazopanibu w programie lekowym „Leczenia mięsaków tkanek miękkich” może spowodować obniżenie kosztów płatnika w tym zakresie.

W raporcie AOTM [1] przedstawiono wyniki analizy Oleszko 2010, w której uzyskano średnią różnicę długości życia pacjentów leczonych trabectedyna w porównaniu do BSC równa 0,96 roku. Ze względu na fakt, że jedyne odnalezione badanie randomizowane dla trabectedyny [2] nie zawiera informacji na temat BSC stąd dane o długości życia dla pacjentów leczonych BSC prawdopodobnie pochodzą z innego źródła. W przypadku uwzględnienia średniej długości życia dla pacjentów leczonych trabectedyną oszacowanej w ramach niniejszej analizy wynoszącą [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W scenariuszu analizy wrażliwości (rozdział 14.2) przedstawiono wyniki w przy założeniu, że BSC z publikacji Oleszko 2010 jest równe rzeczywistej efektywności klinicznej. W tym celu przeskalowano długość życia pacjentów otrzymaną dla porównania z PAZ i analogicznie przeskalowano koszty.

Przy przyjęciu tych założeń, a więc przyjęcie danych z dwóch niezależnych źródeł (dla PAZ wyniki oparte na publikacji PALETTE [3], a dla BSC oszacowane na podstawie analizy Oleszko 2010 [1]) ICER wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

9. OGRANICZENIA

- Nie odnaleziono badań klinicznych RCT dotyczących porównania pazopanibu z trabektedyną w populacji docelowej analizy.
- Nie odnaleziono badań umożliwiających pośrednie porównanie pazopanibu z trabektedyną w populacji docelowej analizy.
- Z powodu braku danych na temat czasu wystąpienia działań niepożądanych ich całkowite koszty naliczono w 1. cyklu leczenia.
- Dla terapii BSC przyjęto taką samą efektywność, jaka została wyznaczona dla pacjentów w grupie placebo w badaniu PALETTE.
- Nie oceniono wyników ICER dla zestawienia z trabektedyną ze względu na brak możliwości porównania bezpośredniego i pośredniego z pazopanibem.
- Ze względu na niski odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (6% w grupie pazopanibu i 0% w grupie BSC) w modelu nie uwzględniono możliwości remisji choroby.
- Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych.
- Prawdopodobieństwo progresji choroby w przypadku leczenia trabektedyną wyznaczono na podstawie krzywej TTP.
- Użyteczność stanu *leczenie* została przyjęta na podstawie wartości dla 3. linii chemioterapii z badania Reichardt 2012 [25]. Pacjenci uwzględnieni w 2. linii w tym badaniu, leczeni byli schematami wielolekowymi, w tym schematami zawierającymi antracykliny, takimi jak doksorubicyna w skojarzeniu z ifosfamidem. Zważywszy na populację docelową niniejszej analizy, obejmującą pacjentów po niepowodzeniu terapii antracyklinami i ifosfamidem, w modelu jako wartość użyteczności dla pacjentów przed progresją przyjęto dane z publikacji Reichardt 2012 dotyczące 3. linii chemioterapii.
- Koszt BSC przyjęto na podstawie kosztu opieki paliatywnej w warunkach domowych (założenie konserwatywne). Ze względu na dużą niepewność w oszacowaniu wartości tą testowano w analizie wrażliwości.
- Koszty monitorowania terapii przyjęto konserwatywnie na podstawie programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich” obejmującego trabektedynę. Ze względu na mniejszą liczbę koniecznych badań koszty w przypadku pazopanibu będą zapewne niższe.
- Uwzględniono działania niepożądane jedynie w 3. i 4. stopniu nasilenia, których odsetek występowania w badaniach RCT wyniósł powyżej 1%. Pominięto działania niepożądane w 1. i 2. stopniu, ze względu na brak odpowiednich danych w badaniach RCT oraz zanedbywalnie niskie koszty.

- Uwzględniono koszty 4 cykli chemioterapii oraz jednego cyklu radioterapii paliatywnej dla pacjentów po progresji choroby i przerwaniu leczenia badaną interwencją według odsetków uwzględnionych na podstawie badania PALETTE.
- Nie uwzględniono przerywania leczenia w wypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych,
- Nie uwzględniono kosztów oceny skuteczności chemioterapii paliatywnej (po progresji).
- Z powodu braku szczegółowych danych dotyczących średniej powierzchni ciała pacjentów w badaniu dotyczącym terapii trabektedyną przyjęto konserwatywnie wartość 1,73 m². W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo wartość 1,79 m².
- Ponadto w opracowanej analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty leków, które są rozliczone przez NFZ. Wielkość pojedynczej dawki trabektedyny jest uzależniona od masy ciała pacjenta, w związku z tym rzeczywista dawka trabektedyny nie musi być wielokrotnością pojedynczego opakowania tego leku. Z uwagi na to istnieje ryzyko, że część leku nie zostanie wykorzystana, co może prowadzić do generowania dodatkowych kosztów, jakie świadczeniodawca ponosi w związku z utylizacją niewykorzystanej części leku trabektedyna. Ewentualne koszty tego typu zostały pominięte w analizie wpływu na budżet, jednakże założenie takie jest konserwatywne.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej było porównanie terapii pazopanibem z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu pacjentów z wybranymi typami histologicznymi mięsaka tkanki miękkiej (MTM) po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem. Przebieg choroby modelowano na podstawie krzywych PFS i OS odnalezionych w dostępnych badaniach klinicznych. Do modelowania wykorzystano kohortowy model Markowa z pamięcią. Wybór rodzaju modelu i metodyki podyktowany był tym, iż w analizowanym problemie zdrowotnym bardzo ważnym czynnikiem jest czas (do progresji choroby oraz do śmierci).

W ramach niniejszej analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono porównanie terapii pazopanibu z BSC. Na podstawie założeń analizy określonych w rozdziale 2.7.1 wyznaczono wartości QALY, LY, ICER oraz koszty całkowite porównywanych terapii. Określono również wysokość ceny progowej dla pazopanibu. Wyznaczono również wyniki w postaci QALY, LY, CER, kosztów całkowitych i ceny progowej dla porównania pazopanibu z trabectedyną. Nie było możliwe bezpośrednie jak również pośrednie porównanie efektywności pazopanibu z trabectedyną. Jednakże konieczne było uwzględnienie w analizie wyników dla terapii trabectedyną, gdyż jest ona obecnie stosowaną opcją terapeutyczną w Polsce (w ramach programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich”[24]). W analizie oparto się na krzywych PFS, OS i TTP odnalezionych w badaniach klinicznych.

Wyniki dotyczące efektywności w zakresie uwzględnionych w niniejszej analizie opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej, opierają się na dwóch badaniach klinicznych III fazy (PALETTE, porównanie pazopanibu z BSC[3]) oraz II fazy (Demetri 2009, porównanie dwóch dawek trabectedyny [2]). W badaniach oceniono między innymi prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w badanych grupach pacjentów z MTM.

Wyniki badania PALETTE wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie leczonych pazopanibem w porównaniu z BSC. W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Pacjenci z populacji docelowej to pacjenci z zaawansowanym MTM u których wcześniejsze linie chemioterapii nie dały rezultatów, oraz nie jest możliwe leczenie operacyjne. Średnie przeżycie całkowite pacjentów z populacji docelowej określone w badaniu PALETTE wyniosło 12,5 miesiąca w przypadku terapii pazopanibem, oraz 10,7 dla terapii BSC. W przypadku schorzeń obciążonych wysokim ryzykiem zgonu, jakim jest mięsak tkanki miękkiej, ocena ekonomiczna leku jest równie istotna co koszt jednego roku życia skorygowanego o jakość (QALY). Ocena ta powinna również uwzględniać koszt jednego dodanego roku życia pacjenta, czyli LY. Wynika to z faktu, iż w przypadku takich schorzeń najistotniejszym parametrem ocenianym w badaniach klinicznych jest przeżycie całkowite. Wydaje się, że w przypadku tak krótkiego czasu przeżycia całkowitego bardzo ważne jest poprawienie również jakości życia pacjentów. Wyniki analizy

ekonomicznej w zakresie klinicznych punktów końcowych (QALY i LYG) pokazują, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki dotyczące zestawienia kosztów i użyteczności oraz CMA (przedstawione w aneksie niniejszego dokumentu rozdział 14.1) dla porównania z trabektedyną należy traktować jedynie jako poglądowe, ponieważ nie było możliwe zarówno bezpośrednie jak i pośrednie porównanie z pazopanibem. Analizę oparto na wyznaczonych w badaniu II fazy krzywych OS oraz TTP i na ich podstawie wyznaczono wartości CER, QALY, LY koszty całkowite terapii. Na podstawie posiadanych dowodów klinicznych nie jest możliwe wyznaczenie inkrementalnych wartości efektów klinicznych i ekonomicznych porównania terapii pazopanibem z trabektedyną.

Uwzględnione w analizie wartości kosztów są oszacowane na podstawie założeń własnych oraz opinii specjalisty. Istnieje możliwość, że rzeczywiste koszty terapii pacjenta, a zwłaszcza koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty leczenia/opieki paliatywnej u pacjentów z progresją choroby mogą różnić się od założonych w analizie. Jednak nie było możliwe dokładne oszacowanie w/w kosztów jednostkowych.

Ze względu na brak dostępnych danych z badań klinicznych zdecydowano się nie uwzględniać w modelowaniu stanu: remisja choroby. W badaniu Reichardt 2012 [25], na podstawie którego wyznaczono wartości użyteczności w poszczególnych stanach modelu wartość użyteczności dla terapii w 3. linii, którą przyjęto w analizie dla pacjentów pozostających w leczeniu, jest równa wyznaczonej wartości użyteczności dla pacjentów po leczeniu u których nastąpiła remisja choroby. Zatem nie uwzględnienie w/w stanu nie wpływa na wynik analizy.

Porównanie wyników uzyskanych w modelu do wyników innych odnalezionych analiz w zakresie leczenia mięsaków tkanek miękkich dla terapii TRB i BSC wskazuje na pewne różnice w wynikach końcowych w zakresie efektów zdrowotnych wyrażonych w QALY. Różnice te wynikają najprawdopodobniej z innych parametrów określających wartości użyteczności, które zostały przyjęte w analizie. Parametrów kosztowych przedstawionych w odnalezionych analizach ekonomicznych dotyczących MTM nie można porównać ze względu na możliwy inny sposób finansowania poszczególnych świadczeń w inny krajach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. BIBLIOGRAFIA

1. Raport Nr: AOTM-OT-387: Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej (Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej). 2011.
2. Demetri GD, Chawla SP, von MM, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J.Clin.Oncol.* 2009; 27(25):4188–4196.
3. Van der Graaf WT, Blay J, Chawla SP, et al. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy-An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(18):
4. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Votrient (Pazopanib). EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf (24.2.2012).
5. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie pazopanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsiaanej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.
6. Maciej Krzakowski (red). *Onkologia Kliniczna. Tom II.* Warszawa 2006.
7. Krzakowski M (red). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011. Tom I.* Gdansk 2011.
8. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M, et al. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej.* 2009; 5(5):198–210.
9. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009.*
10. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn/> (27.8.2012).
11. Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, et al. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. <http://www.sarcoma.org/publications/mcs/ch1.pdf>.
12. Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabectedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej (Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej).pdf (Obiekt application/pdf). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-25-2011-trabectedyna/OT_0387_YONDELIS_%5Btrabectedyna%5D.pdf (6.3.2012).
13. AJCC Cancer Staging Manual. <http://www.springer.com/medicine/surgery/book/978-0-387-88440-0> (28.3.2012).
14. Prescribing Information Votrient.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022465lbl.pdf (24.2.2012).
15. CDER Summary Review Votrient.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022465s000_SumR.pdf (24.2.2012).
16. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer--report of a Canadian multicenter randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1988; 6(4):633–641.
17. Ahmedzai S, Lubbe, A, Eynden Van Den, B. Towards a European standard of supportive care of cancer patients. A coordinated activity funded by DGV.
18. Cherny, Nathan I. ESMO's new direction in supportive and palliative care. Institute of Oncology Sremska Kamenica, Serbia & Montenegro <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0354-7310/2004/0354-73100403163C.pdf>.
19. Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining Best Supportive Care. *Journal of Clinical Oncology.* 2008; 26(31):5139–5140.
20. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Yondelis.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000773/WC500045832.pdf (27.2.2012).
21. Ortho Biotech Announces NDA Submission for Trabectedin for the Treatment of Relapsed Ovarian Cancer. http://www.drugs.com/nda/trabectedin_081120.html (27.2.2012).

22. Centocor Ortho Biotech Products, L.P. Voluntarily Withdraws NDA for Trabectedin. http://www.drugs.com/nda/trabectedin_110429.html (27.2.2012).
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (24.8.2012).
24. Program lekowy -LECZENIE MIĘSAKÓW TKANEK MIĘKKICH (ICD-10 C 48, C 49). <http://onkologia-online.pl/upload/financing/8.pdf>.
25. Reichardt P, Leahy M, Garcia Del Muro X, et al. Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study. *Sarcoma*. 2012; 2012:740279.
26. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. - Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf (28.9.2012).
27. Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4666> (17.7.2012).
28. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911> (29.8.2012).
29. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910> (12.9.2012).
30. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642> (12.9.2012).
31. 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=m2&ms=416&ml=pl&mi=0&mx=0&mt=&my=0&ma=031339> (15.03.2013).
32. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/Wytyczne_HTA_w_AOTM.pdf.
33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (12.9.2012).
34. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20001141188> (12.9.2012).
35. Ustawa z dnia 7 maja 2009 r. o uchyleniu niektórych upoważnień do wydawania aktów wykonawczych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20090980817> (12.9.2012).
36. Komunikat | AOTM. <http://aotm.gov.pl/index.php?id=560> (12.9.2012).
37. 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 (8.1.2013).
38. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
39. Shingler SL, Swinburn P, Lloyd A, et al. Elicitation of health state utilities in soft tissue sarcoma. *Quality of Life Research*. 2012;
40. Sparreboom A, Verweij J. Paclitaxel Pharmacokinetics, Threshold Models, and Dosing Strategies. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(14):2803–2804.
41. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PloS one*. 2010; 5(1):e8933.
42. Stan Zdrowia ludności Polski w 2004 r. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf.
43. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. about:newtab (23.1.2013).
44. Simpson EL, Rafia R, Stevenson MD, et al. Trabectedin for the treatment of advanced metastatic soft tissue sarcoma. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010; 14 Suppl 1:63–67.
45. Soini EJO, García San Andrés B, Joensuu T. Trabectedin in the treatment of metastatic soft tissue sarcoma: cost-effectiveness, cost-utility and value of information. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(1):215–223.
46. Arzouman JM, Dudas S, Ferrans CE, et al. Quality of life of patients with sarcoma postchemotherapy. *Oncology nursing forum*. 1991; 18(5):889–894.

47. Parsons JA, Davis AM. Rehabilitation and quality-of-life issues in patients with extremity soft tissue sarcoma. Current treatment options in oncology. 2004; 5(6):477–488.
48. Poveda A, López-Pousa A, Martín J, et al. Phase II Clinical Trial With Pegylated Liposomal Doxorubicin (CAELYX(R)/Doxil(R)) and Quality of Life Evaluation (EORTC QLQ-C30) in Adult Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A study of the Spanish Group for Research in Sarcomas (GEIS). Sarcoma. 2005; 9(3-4):127–132.
49. Schreiber D, Bell RS, Wunder JS, et al. Evaluating function and health related quality of life in patients treated for extremity soft tissue sarcoma. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2006; 15(9):1439–1446.
50. Sugarbaker PH, Barofsky I, Rosenberg SA, et al. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials. Surgery. 1982; 91(1):17–23.
51. Thijssens KMJ, Hoekstra-Weebers JEHM, Van Ginkel RJ, et al. Quality of life after hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced extremity soft tissue sarcoma. Annals of surgical oncology. 2006; 13(6):864–871.
52. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998; 16(1):197–203.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Działania niepożądane najczęściej występujące po zastosowaniu pazopanibu [4].....	19
Tabela 2.	Działania niepożądane najczęściej towarzyszące terapii trabektedyną [4].....	22
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do programu lekowego (dane od Podmiotu Odpowiedzialnego).....	26
Tabela 4.	Źródła danych dotyczących efektów zdrowotnych u pacjentów MTM zastosowanych w analizie.....	27
Tabela 5.	Źródła danych dotyczących poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie.....	28
Tabela 6.	Definicja i charakterystyka stanów uwzględnionych w modelu Markowa.....	31
Tabela 7.	Zasady przechodzenia pomiędzy stanami w modelu.....	32
Tabela 8.	Parametry rozkładu Weibulla wyznaczone dla danych PFS dla terapii PAZ, BSC i TRB.....	39
Tabela 9.	Parametry rozkładu Weibulla wyznaczone dla danych OS dla terapii PAZ, BSC i TRB.....	40
Tabela 10.	Rodzaj zdarzeń niepożądanych oraz ich częstotliwość w badaniach randomizowanych.....	41
Tabela 11.	Wartości użyteczności wyznaczone dla pacjentów z MTM na podstawie badania Reichardt 2012.....	42
Tabela 12.	Wartości użyteczności wyznaczone na podstawie badania Shingler 2012.....	43
Tabela 13.	Koszt preparatu Votrient (na podstawie informacji otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego).....	44
Tabela 14.	Wycena opieki paliatywnej - osobodzień.....	44
Tabela 15.	Koszt trabektedyny uwzględniony w analizie.....	45
Tabela 16.	Wycena procedury diagnostyki w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich.....	46
Tabela 17.	Koszty opieki paliatywnej (zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ).....	46
Tabela 18.	Odsetek pacjentów poddanych dodatkowemu leczeniu po progresji choroby.....	47
Tabela 19.	Koszty leczenia działań niepożądanych wyznaczone w skali roku na jednego pacjenta.....	47
Tabela 20.	Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych (BSC, trabektedyna).....	49
Tabela 21.	Porównanie średniego czasu życia pacjentów wyznaczonego z modelu w stosunku do danych źródłowych.....	52
Tabela 22.	Wyniki oceny klinicznej PAZ – BSC.....	53
Tabela 23.	Wyniki inkrementalne PAZ - BSC.....	53
Tabela 24.	Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe (RSS).....	54
Tabela 25.	Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego (RSS).....	54
Tabela 26.	Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) (RSS).....	55
Tabela 27.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego (RSS).....	56
Tabela 28.	Wyznaczone ceny progowe (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego (RSS).....	56
Tabela 29.	Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe.....	59
Tabela 30.	Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	60
Tabela 31.	Cena progowa dla preparatu Votrient (w zależności od opakowania) – porównanie z BSC.....	60
Tabela 32.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	61
Tabela 33.	Wyznaczone ceny progowe (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego (RSS).....	62
Tabela 34.	Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe.....	64

Tabela 35.	Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego.....	65
Tabela 36.	Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania)	66
Tabela 37.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. BSC) – perspektywa płatnika publicznego.....	66
Tabela 38.	Wyznaczone ceny progowe (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego (RSS).....	67
Tabela 39.	Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe	70
Tabela 40.	Koszty inkrementalne, ICER i cena progowa (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	70
Tabela 41.	Cena progowa dla preparatu Votrient (w zależności od opakowania) – porównanie z BSC.....	71
Tabela 42.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	72
Tabela 43.	Wyznaczone ceny progowe (PAZ vs. BSC) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego (RSS).....	72
Tabela 44.	Wyniki oceny klinicznej PAZ – TRB.....	76
Tabela 45.	Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe	76
Tabela 46.	CER i cena progowa (PAZ vs. TRB)	77
Tabela 47.	Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) – na podstawie CER dla PAZ oraz TRB.....	77
Tabela 48.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. TRA) – perspektywa płatnika publicznego.....	78
Tabela 49.	Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe	79
Tabela 50.	CER i cena progowa (PAZ vs. TRB)	79
Tabela 51.	Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) – na podstawie CER dla PAZ i TRB.....	80
Tabela 52.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. TRA) – poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	81
Tabela 53.	Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe	82
Tabela 54.	CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) bez uwzględnienia RSS.....	82
Tabela 55.	Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) – na podstawie CER dla PAZ oraz TRB bez uwzględnienia RSS.....	82
Tabela 56.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. TRA) – perspektywa płatnika publicznego.....	83
Tabela 57.	Koszty stosowania poszczególnych terapii w 5-letnim horyzoncie czasowym z podziałem na kategorie kosztowe	84
Tabela 58.	CER i cena progowa (PAZ vs. TRB) (bez uwzględnienia RSS).....	85
Tabela 59.	Cena progowa dla preparatu Votrient® (w zależności od opakowania) – na podstawie CER dla PAZ i TRB (bez uwzględnienia RSS).....	85
Tabela 60.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (PAZ vs. TRA) – perspektywa płatnika publicznego (bez uwzględnienia RSS).....	86
Tabela 61.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej.....	103
Tabela 62.	Wyniki CMA dla porównania PAZ vs TRB bez uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych.....	105
Tabela 63.	Wyniki CMA dla porównania PAZ vs TRB z uwzględnieniem kosztów leczenia działań niepożądanych.....	107
Tabela 64.	Wyznaczenie wartości ICER dla danych z analizy Oleszko	109
Tabela 65.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności	110
Tabela 66.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących analiz ekonomicznych pacjentów z mięsakiem tkanki miękkiej w bazie Medline	110
Tabela 67.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności	113
Tabela 68.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z mięsakiem tkanki miękkiej w bazie Medline	114

Tabela 69. Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów	116
Tabela 70. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w publikacji Reichardt 2012	118
Tabela 71. Koszty działań niepożądanych wyznaczone w skali roku na jednego pacjenta	121
Tabela 72. Parametry stałe modelu	124
Tabela 73. Wartości parametrów uwzględnione w PSA	125
Tabela 74. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	128
Tabela 75. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego	129
Tabela 76. Dane kosztowe trabektedyna	131

Spis wykresów

Wykres 1. Dane oraz wyznaczone linie regresji dla PAZ, BSC (PFS) i TRB (TTP)	38
Wykres 2. Wyznaczone krzywe TTP oraz PFS dla terapii trabektedyną	39
Wykres 3. Dane oraz wyznaczone linie regresji dla PAZ, BSC i TRB – prawdopodobieństwo zgonu	40
Wykres 4. Inkrementalny koszt za zyskane QALY: PAZ vs BSC (RSS)	58
Wykres 5. Inkrementalny koszt za zyskane LY: PAZ vs BSC (RSS)	58
Wykres 6. Inkrementalny koszt na uzyskanie QALY - krzywe akceptowalności kosztów – efektywności (CEAC) – PAZ, BSC (RSS)	59
Wykres 7. Inkrementalny koszt za zyskane QALY: PAZ vs BSC	63
Wykres 8. Inkrementalny koszt za zyskane LY: PAZ vs BSC	63
Wykres 9. Inkrementalny koszt na uzyskanie QALY - krzywe akceptalności kosztów – efektywności (CEAC) – PAZ, BSC	64
Wykres 10. Inkrementalny koszt za zyskane QALY: PAZ vs BSC	68
Wykres 11. Inkrementalny koszt za zyskane LY: PAZ vs BSC	69
Wykres 12. Inkrementalny koszt na uzyskanie QALY - krzywe akceptalności kosztów – efektywności (CEAC) – PAZ, BSC	69
Wykres 13. Inkrementalny koszt za zyskane QALY: PAZ vs BSC	74
Wykres 14. Inkrementalny koszt za zyskane LY: PAZ vs BSC	74
Wykres 15. Inkrementalny koszt na uzyskanie QALY - krzywe akceptalności kosztów – efektywności (CEAC) – PAZ, BSC	75
Wykres 16. Porównanie kosztów leczenia PAZ vs TRB (przy przyjęciu efektywności na poziomie PAZ) bez uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych	106
Wykres 17. Różnice inkrementalne w zakresie kosztów – CMA – porównanie PAZ vs TRB bez uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych	106
Wykres 18. Porównanie kosztów leczenia PAZ vs TRB (przy przyjęciu efektywności na poziomie PAZ) z uwzględnieniem kosztów leczenia działań niepożądanych	107
Wykres 19. Różnice inkrementalne w zakresie kosztów – CMA – porównanie PAZ vs TRB z uwzględnieniem kosztów leczenia działań niepożądanych	108

Spis schematów

Schemat 1. Poszczególne stany i przejścia uwzględnione w modelu	31
Schemat 2. Schemat selekcji badań	112
Schemat 3. Schemat selekcji badań	115

13. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI DLA ANALIZY EKONOMICZNEJ

Tabela 61.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej

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.	Rozdział 2.6
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
8. analizę podstawową	Rozdział 5.1, Rozdział 5.3.1
9. analizę wrażliwości	Rozdział 6.2
10. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział 14.3.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 5.1, Rozdział 5.3.1
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdział 5.1
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;	Rozdział 5.3.1
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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 5.1
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 14.7
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 2.7.1
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Tak
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	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
	Rozdział 5.1, Rozdział 5.3.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdział 5.1, Rozdział 5.3.1
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.	Rozdział 5.1
§ 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.	Rozdział 2.8
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 14.3.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdział 14.7
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdział 5.4.3.2
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdział 6.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.4
§ 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.	Rozdział 14.3.1, Rozdział 14.3.2.
§ 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;	Rozdział 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdział 11

14. ANEKS

14.1. Analiza minimalizacji kosztów – CMA: PAZ-TRB

Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe opracowanie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego (ze względu na brak wspólnego komparatora) z trabektedyną. Jednak, ze względu na to, że trabektedyna włączona jest obecnie do programu lekowego („Leczenie mięsaków tkanek miękkich - ICD-10: C48, C49” [24]), zdecydowano się na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów przy przyjęciu założeń wymienionych dalej. [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniono koszty leków, koszty administracji leków oraz koszty monitorowania terapii. Dodatkowo przedstawiono także wyniki uwzględniające koszty leczenia działań niepożądanych. W obliczeniach uwzględniono zastosowanie proponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny instrumentu podziału ryzyka (RSS).

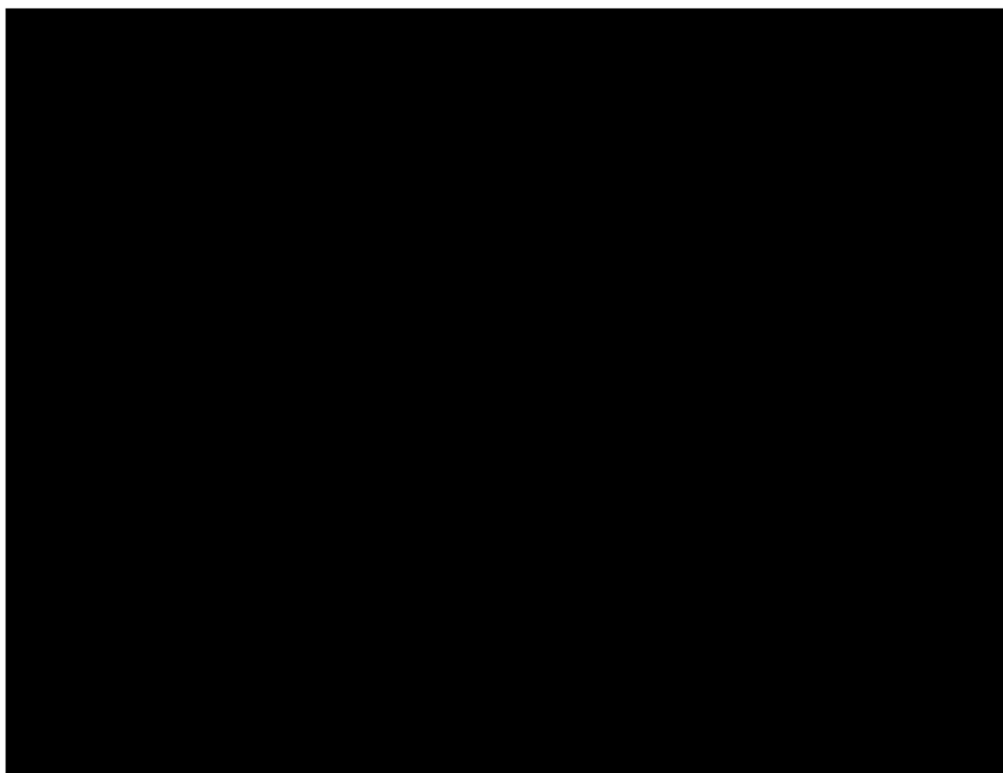
W przyjętym dla CMA horyzoncie czasowym [REDACTED] Wyznaczona w CMA cena progowa dla pazopanibu [REDACTED] w przypadku [REDACTED] W przypadku [REDACTED].

Tabela 62.
Wyniki CMA dla porównania PAZ vs TRB bez uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	Koszt leków [zł]	Koszt podania [zł]	Koszt monitorowania [zł]
Pazopanib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Trabektedyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnice inkrementalne terapii PAZ vs TRB	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 16.

Porównanie kosztów leczenia PAZ vs TRB (przy przyjęciu efektywności na poziomie PAZ) bez uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych



Wykres 17.

Różnice inkrementalne w zakresie kosztów – CMA – porównanie PAZ vs TRB bez uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych

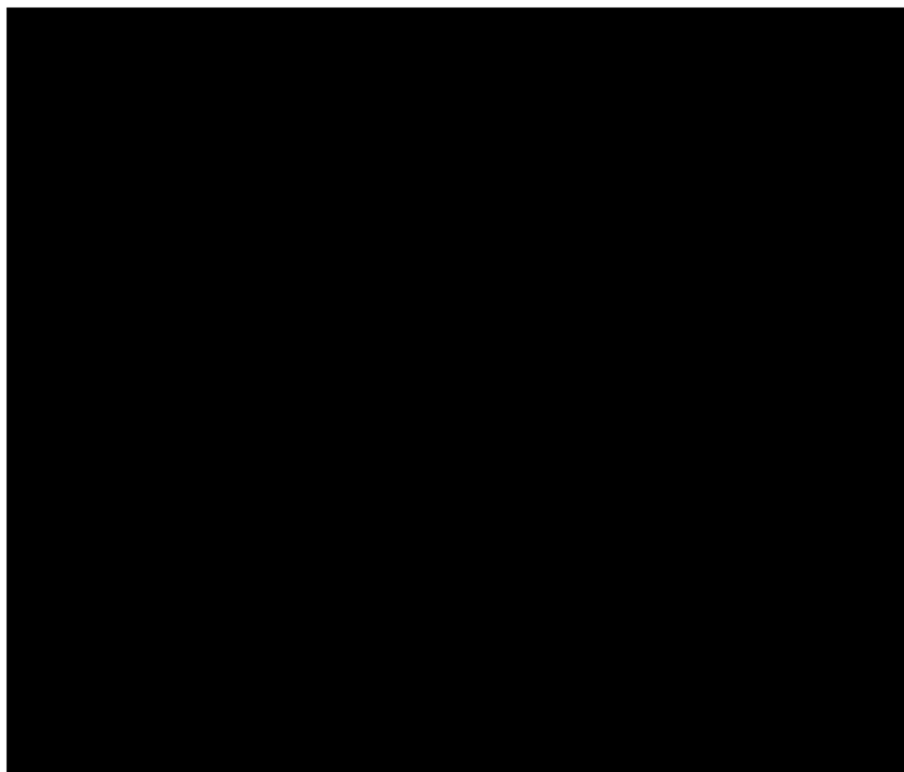
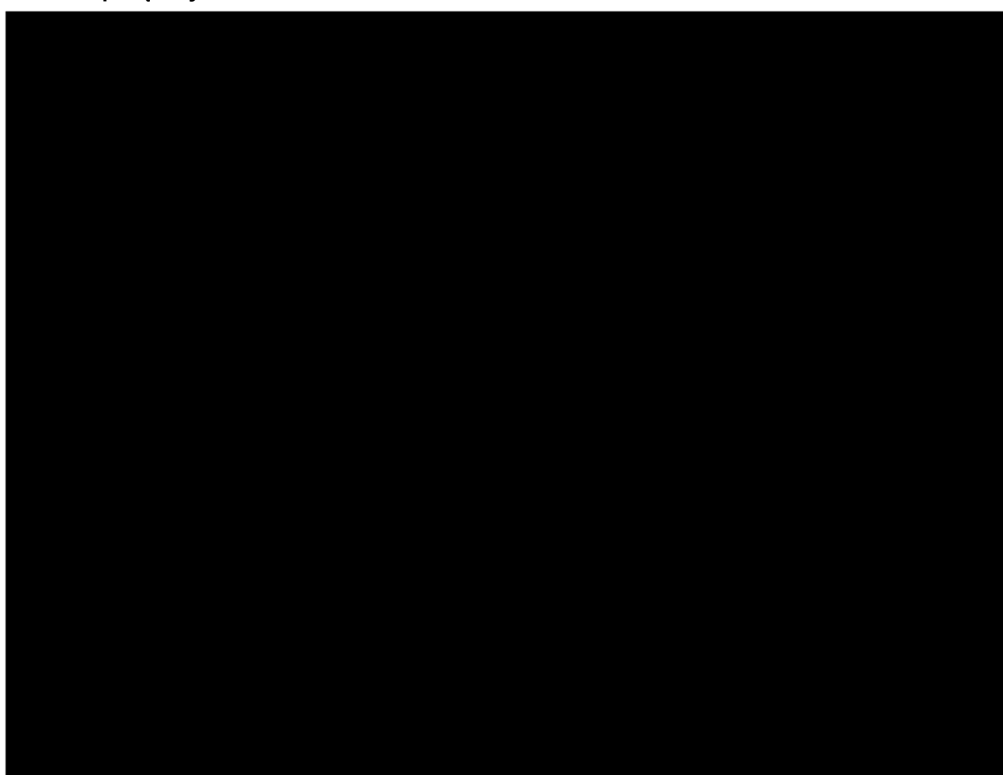
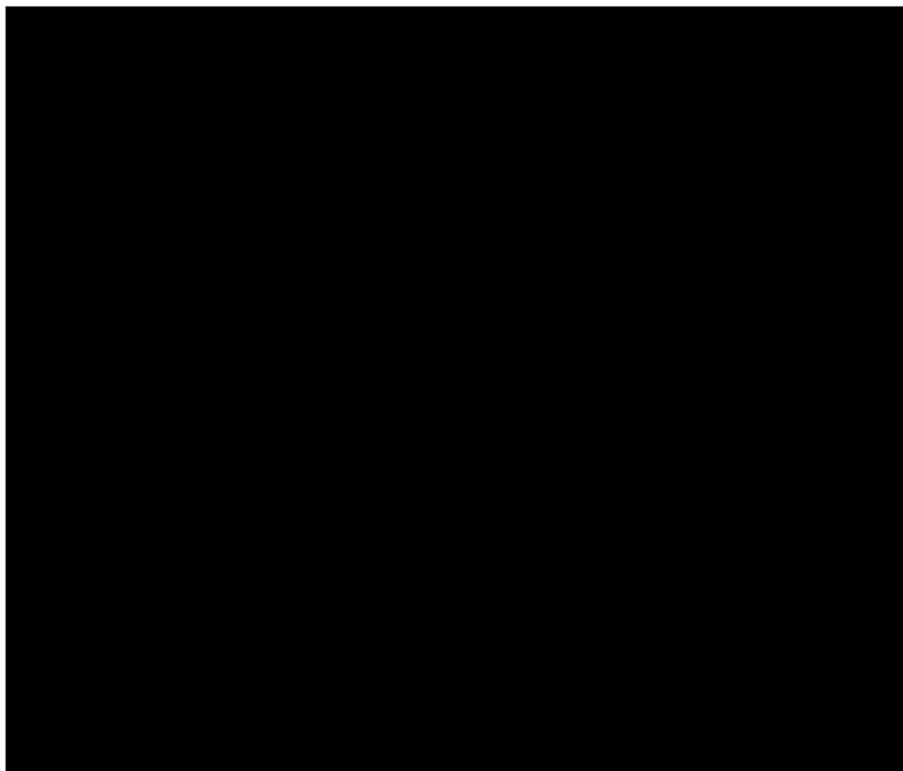


Tabela 63.
Wyniki CMA dla porównania PAZ vs TRB z uwzględnieniem kosztów leczenia działań niepożądanych

Interwencja	Koszt całkowity [zł]	Koszt leków [zł]	Koszt podania [zł]	Koszt monitorowania [zł]	Koszt leczenia działań niepożądanych (NFZ)	Koszt leczenia działań niepożądanych (Pacjent)
Pazopanib	██████	██████	█	██████	██████	█
Trabectedyna	██████	██████	██████	██████	██████	█
Różnice inkrementalne terapii PAZ vs TRB	██████	██████	██████	██████	██████	█

Wykres 18.
Porównanie kosztów leczenia PAZ vs TRB (przy przyjęciu efektywności na poziomie PAZ) z uwzględnieniem kosztów leczenia działań niepożądanych



Wykres 19.**Różnice inkrementalne w zakresie kosztów – CMA – porównanie PAZ vs TRB z uwzględnieniem kosztów leczenia działań niepożądanych****14.2. Analiza wrażliwości na podstawie danych z publikacji Oleszko**

W raporcie AOTM [1] przedstawiono wyniki analizy Oleszko 2010, w której uzyskano średnią różnicę długości życia pacjentów leczonych trabektedyna w porównaniu do BSC równa 0,96 roku. Ze względu na fakt, że jedyne odnalezione badanie randomizowane dla trabektedyny [2] nie zawiera informacji na temat BSC stąd dane o długości życia dla pacjentów leczonych BSC prawdopodobnie pochodzą z innego źródła. W przypadku uwzględnienia średniej długości życia dla pacjentów leczonych trabektedyną oszacowanej w ramach niniejszej analizy wynoszącą [REDACTED]

W niniejszy scenariuszu analizy wrażliwości przedstawiono wyniki w przy założeniu, że BSC z publikacji Oleszko 2010 jest równe rzeczywistej efektywności klinicznej. W tym celu przeskalowano długość życia pacjentów otrzymaną dla porównania z PAZ i analogicznie przeskalowano koszty.

Przy przyjęciu tych założeń, a więc przyjęcie danych z dwóch niezależnych źródeł (dla PAZ wyniki oparte na publikacji PALETTE [3], a dla BSC oszacowane na podstawie publikacji Oleszko 2010 [1])

Tabela 64.
Wyznaczenie wartości ICER dla danych z analizy Oleszko

Interwencja	Koszt całkowity (z uwzględnieniem RSS)	LY	LY (Oleszko 2010)	Oleszko 2010 / niniejsza analiza
Pazopanib	██████	██████	██████	██████
BSC	██████	██████	██████	██████
BSC przeskalowane (koszt)*	██████			
Różnica inkrementalna Pazopanib vs. BSC przeskalowane	██████	██████	██████	██████
ICER			██████	

*przeskalowano koszty opieki paliatywnej oraz chemioterapii i radioterapii paliatywnej, zgodnie z metodyką obliczeń nie przeskalowano kosztów działań niepożądanych

14.3. Strategie wyszukiwania

14.3.1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Aby zidentyfikować przeprowadzone dotychczas analizy ekonomiczne dotyczące populacji docelowej przeszukano systematycznie następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed),
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*),
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*).

Dodatkowo zdecydowano się przeszukać niesystematycznie zasoby Internetu. Zaprojektowaną strategię wyszukiwania w bazie MEDLINE, wraz z liczbą wyszukanych rekordów dla uwzględnionych słów kluczowych, przedstawiono w tabeli poniżej. Przeszukanie przeprowadzono dnia 08.01.2013 roku. Pozostałe bazy przeszukiwano stosując słowa kluczowe (*soft tissue sarcoma*). Poniżej w tabeli (Tabela 65) przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych publikacji dotyczących analiz ekonomicznych.

Tabela 65.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z zaawansowanym mięsakiem tkanki miękkiej, • Analiza ekonomiczna 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne i pogładowe, • Leczenie operacyjne, • Radioterapia paliatywna

Tabela 66.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących analiz ekonomicznych pacjentów z mięsakiem tkanki miękkiej w bazie Medline

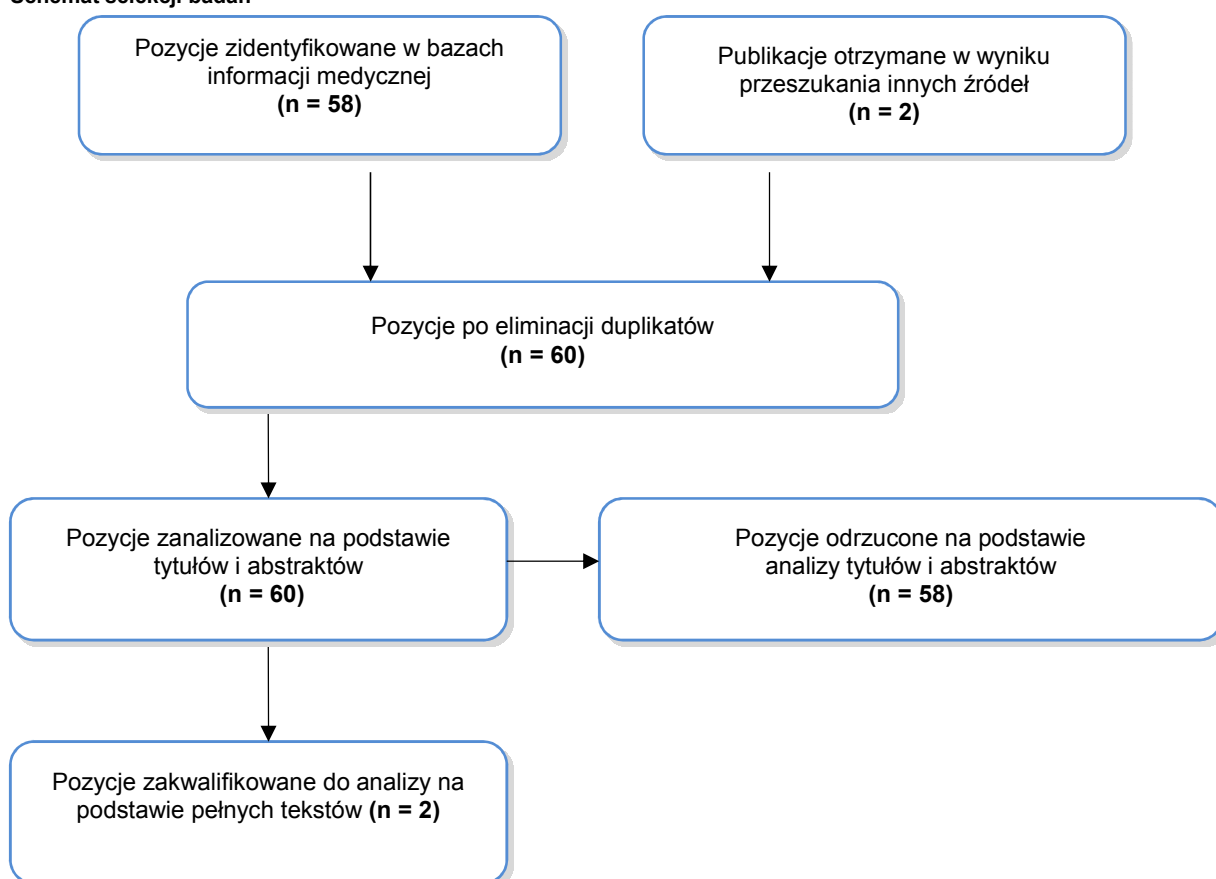
Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
1	"soft tissue sarcoma"	4266
2	"metastatic soft-tissue sarcoma"	152
3	MTM	508
4	Leiomyosarcoma	9107
5	LMS	1582
6	"Synovial sarcoma"	3278
7	SVS	1309
8	Fibroblastic	6907
9	Fibrohistocytic	6
10	MPNST	31371
11	NOS	19425
12	"vascular MTM"	2
13	"malignant glomus tumors"	17
14	((((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13	75976
15	Markov*[Title/Abstract]	12000
16	Marcov*[Title/Abstract]	35
17	model*[Title/Abstract]	1534876
18	"cost-effectiveness"[Title/Abstract]	31026
19	"cost-utilities"[Title/Abstract]	9
20	"cost-utility"[Title/Abstract]	2131
21	"cost-consequence"	101
22	econo*[Title/Abstract]	152304
23	economic[Title/Abstract]	107678
24	"decision tree"[Title/Abstract]	2950

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
25	DES[Title/Abstract]	15507
26	"discrete event simulation"[Title/Abstract]	276
27	"decision model"[Title/Abstract]	940
28	((((((((((((#15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27	1699884
29	(#14) AND #28	5046
30	BSC	1617
31	Sunitinib	2545
32	pazopanib	344
33	cediranib	169
34	sorafenib	2924
35	bevacizumab	7408
36	Trabectedin	376
37	ifosfamide	5619
38	dacarbazine	5334
39	gemcitabine	9136
40	docetaxel	8591
41	paclitaxel	22418
42	vinorelbine	3060
43	((((((((((((#30) OR #31) OR #32) OR #33) OR #38) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37) OR #39) OR #40) OR #41) OR #42	58487
44	((#14) AND #28) AND #43	58

*Zastosowane filtry: Abstract available; Humans; English; French; German; Italian; Polish

Schemat selekcji badań dotyczących odnalezionych analiz ekonomicznych w przypadku chorych z MTM przedstawiono poniżej (Schemat 2).

Schemat 2.
Schemat selekcji badań



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych zasobów Internetu odnaleziono łącznie 58 publikacje. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 2 publikacje oparte na zakładanej populacji docelowej analizy. Nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, która uwzględniałaby badaną interwencję. Dodatkowo, na podstawie informacji przedstawionych w raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Nr: AOTM-OT-387 [1]) zidentyfikowano analizę: Oleszko 2010 „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania trabektedyny (Yondelis®) w leczeniu dorosłych pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem nie powiodło się, lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami w Polsce”. Nie udało się odnaleźć tekstu ww. analizy w dostępnych źródłach. Wobec tego możliwe było jedynie oparcie się na wynikach udostępnionych w raporcie AOTM. W rozdziale 14.6 (Tabela 75) przedstawiono wybrane parametry odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. Tabela 75 obejmuje opis odnalezionych publikacji, ze względu na brak dostępnych danych w przypadku analizy przedstawionej w dokumentach AOTM nie było możliwe przedstawienie większości parametrów tej analizy.

14.3.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej

Aby zidentyfikować wartości użyteczności wśród pacjentów z MTM w zależności od ich stanu klinicznego w sposób systematyczny przeszukano następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed),
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*),
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*).

Dodatkowo zdecydowano się przeszukać zasoby Internetu. Informacji dotyczących wartości użyteczności u pacjentów z MTM poszukiwano również w referencjach do publikacji odnalezionych modeli ekonomicznych dotyczących pacjentów z populacji docelowej.

W celu odnalezienia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich w pierwszej kolejności zidentyfikowano główne terminy związane z analizowaną jednostką chorobową, oraz pojęcia stosowane w ocenie jakości życia. Przeprowadzono przeszukanie zasobów Internetu celem odnalezienia nazw kwestionariuszy specjalizowanych stosowanych w ocenie jakości życia pacjentów z różnego rodzaju mięsakami tkanek miękkich. Kolejnym krokiem było zaprojektowanie odpowiedniej strategii. Kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 67.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z zaawansowanym mięsakiem tkanki miękkiej • Jakość życia dla stanów w zależności od rodzaju terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne i poglądowe (w przypadku dostępu do danych źródłowych) • Brak danych dotyczących jakości życia • Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej • Niewłaściwa liczebność próby w badaniu (poniżej 30 osób) • Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu

Dodatkowo, aby przeszukanie uwzględniało publikacje w których ocena jakości życia jest istotnym punktem końcowym przeprowadzonych badań lub przeglądów, zdecydowano się zawęzić obszar poszukiwań do tytułów i abstraktów. Ustalono również limity dotyczące języka (wyszukiwano publikacje w językach: angielskim, francuskim, niemieckim, włoskim i polskim) oraz ograniczono obszar przeszukiwanych publikacji do badań przeprowadzonych w populacji ludzi.

Zaprojektowaną strategię wyszukiwania, wraz z liczbą wyszukanych rekordów dla uwzględnionych słów kluczowych przedstawiono w tabeli poniżej. Przeszukanie przeprowadzono dnia 08.01.2012 roku.

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z mięsakiem tkanki miękkiej w bazie Medline

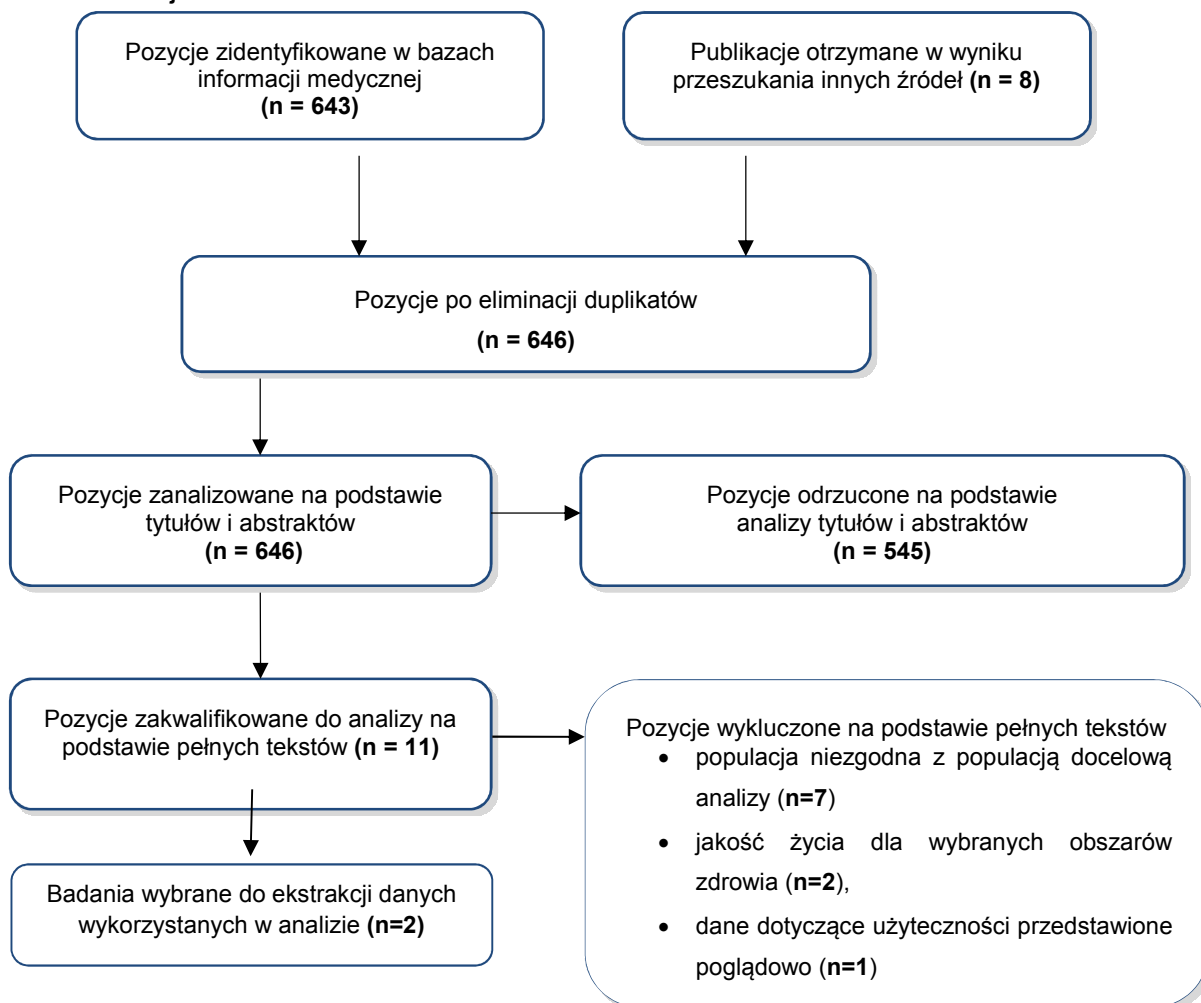
Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
Population		
1	"soft tissue sarcoma"	4266
2	"metastatic soft tissue sarcoma"	152
3	MTM	508
4	"Extraskeletal osteosarcoma"	194
5	"Extraskeletal chondrosarcoma"	46
6	Neurofibrosarcoma	377
7	"Synovial sarcoma"	3278
8	Lymphangiosarcoma	399
9	"Kaposi's sarcoma"	8907
10	Hemangiosarcoma	5884
11	Liposarcoma	4947
12	Dermatofibrosarcoma	1410
13	"Malignant fibrous histiocytoma"	7
14	Fibrosarcoma	15087
15	Leiomyosarcoma	9107
16	Fibroblastic	6907
17	((((((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16	56148
Punkt końcowy		
18	utilities	3616
19	utility	102865
20	SF-36	11404
21	SF36	654
22	SF-6D	309
23	EuroQol	1809
24	EQ5D	130
25	EQ-5D	2269
26	QoL	16650
27	QALY	8323
28	"quality of life"	165297

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
29	TTO	546
30	"time trade off"	686
31	SG	16366
32	"standard gamble"	618
33	QLQ-C30	1686
34	EORTC-QLQ30	4
35	PQLI	12
36	EORTC	4621
37	((((((((#18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36	293181
38	(#17) AND #37	643

*Zastosowane filtry: Abstract available; Humans; English; French; German; Italian; Polish

Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przypadku chorych z MTM przedstawiono poniżej na Schemat 3.

Schemat 3.
Schemat selekcji badań



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 646 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 11 publikacji. W wyniku analizy pełnych tekstów 10 publikacji wykluczono z dalszej analizy. W tabeli poniżej (Tabela 69) przedstawiono publikacje wraz z powodem ich odrzucenia.

Tabela 69.
Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Tytuł	Powód wykluczenia	Ref
Arzouman 1991	Quality of life of patients with sarcoma postchemotherapy.	Populacja zawężona do pacjentów poddanych 96-godzinemu wlewowi leku (chlorowodorek dokсорubicyny lub dakabrazyna).	[46][43]
Davis 2002	Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma	Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono jedynie dla pacjentów poddanych radioterapii paliatywnej. Populacja niezgodna z populacją docelową analizy.	[46]
Parsons 2004	Rehabilitation and quality-of-life issues in patients with extremity soft tissue sarcoma.	Przegląd badań dotyczących rehabilitacji w przypadku pacjentów z MTM. Dane dotyczące jakości życia przedstawione jedynie ogólnie.	[47]
Poveda 2005	Phase II clinical trial with pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX/Doxil) and quality of life evaluation (EORTC QLQ-C30) in adult patients with advanced soft tissue sarcomas	Mała liczebność populacji badanej (23), badany jeden schemat chemioterapii (dokсорubicyna - PLD (Caelyx_, Doxil_) w dawce 35 mg/m ² wlew 1 h, co 3 tygodnie).	[48]
Schreiber 2006	Evaluating function and health related quality of life in patients treated for extremity soft tissue sarcoma.	Jakość życia pacjentów kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, oraz 1 rok po leczenie chirurgicznym MTM. Populacja niezgodna z populacją docelową analizy.	[49]
Sugarbaker 1982	Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials.	Populacja pacjentów poddanych leczenie chirurgicznemu. Populacja niezgodna z populacją docelową analizy	[50]
Thijssens 2006	Quality of life after hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced extremity soft tissue sarcoma.	Populacja pacjentów poddanych izolowanej perfuzji kończyny bez lub wraz z dodatkowym napromieniowaniem. Populacja niezgodna z populacją docelową analizy.	[51]
Yang 1998	<i>Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity.</i>	Jakość życia przedstawiona jedynie w wybranych obszarach za pomocą kwestionariusza FLIC (Functional Living Index for Cancer) scale (siła mięśni, ruchliwość stawów, obrzęk). Populacja pacjentów poddanych dodatkowej radioterapii paliatywnej – niezgodna z populacją docelową analizy.	[52]

W wyniku analizy pełnych tekstów dokonano wyboru 2 badania, które zostały wykorzystane w analizie (w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości).

Dodatkowo analizowano dane dotyczące użyteczności, które zostały uwzględnione w odnalezionych analizach ekonomicznych przeprowadzonych dla pacjentów z MTM. W publikacji Soini 2011 [45] wartości użyteczności przyjęte zostały na podstawie badania Poveda 2005. Przedstawione wartości zostały ocenione na podstawie badania jakości życia u 23 pacjentów przed leczeniem oraz odpowiednio 13 (badanych w okresie 6-12 tygodni po leczeniu doksorubicyną) i 7 pacjentów (badanych powyżej 12 tygodnia po leczeniu doksorubicyną). Badanie jakości życia oceniono na podstawie wyników kwestionariusza QLQ-C30. Oceniono, że pacjenci w stanie *leczenie* (bez progresji choroby) mają użyteczność równą 0.736, pacjenci leczeni paliatywnie 0.668 natomiast pacjenci z progresją choroby 0.654. Wyniki badania Poveda 2005 [48], ze względu na małą liczebność badanej populacji oraz uwzględnienie jedynie jednego schematu chemioterapii, nie zostały uwzględnione w analizie.

Publikacja Shingler 2012 [39] jest oparta na próbie oceny stanu zdrowia pacjentów z MTM w przypadku wystąpienia symptomów obniżających jakość życia występującymi jako skutek postępu choroby lub założonej terapii. Badanie przeprowadzono na podstawie kwestionariusza TTO w populacji 100 osób zdrowych na terenie Wielkiej Brytanii. Opis poszczególnych stanów uwzględnionych w badaniu opracowano na podstawie danych z przeprowadzonych przeszukań, konsultacji z ekspertami klinicznymi oraz wywiadów z pacjentami z MTM. Badanie obejmowało próbę wyznaczenia użyteczności dla stanów: choroba stabilna, postęp choroby oraz dla MTM wraz z wystąpieniem: bólu, duszności, zmęczenia, biegunki, wymiotów i nudności. W badaniu tym nie szacowano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów ze względu na linię leczenia. Dodatkowo ze względu na metodykę obejmującą populację osób zdrowych oszacowane użyteczności charakteryzują się dość niskimi wartościami. Ostatecznie wartości użyteczności wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.

Do analizy podstawowej jako najlepiej odpowiadające rozważanemu problemowi zdrowotnemu oraz najaktualniejsze przyjęto wartości odnalezione w badaniu Reichardt 2012 [25]. Publikacja opiera się na badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z MTM i BS z 9 krajów (Kanady, USA, Niemiec, Francji, Włoch, Holandii, Hiszpanii, UK i Szwecji). Populację badaną stanowili pacjenci powyżej 18 roku życia, u których zdiagnozowano MTM, stosujący jakąkolwiek chemioterapię i znajdujący się w jednym z trzech stanów: CR (całkowita odpowiedź - *complete response*), PR (częściowa odpowiedź - *partial response*), SD (stabilna faza choroby -); ocenionych zgodnie z kryteriami WHO lub RECIST. Jakość życia oceniano na podstawie wyników trzech kwestionariuszy: EQ-5D, EORTC QLQ-C30 i Cancer-Related Symptoms Questionnaire. Poniżej przedstawiono wartości użyteczności w zależności od stanu przedstawione w publikacji Reichardt 2012 [25].

Tabela 70.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w publikacji Reichardt 2012

Definicja stanu	Wartości z badania		
	EQ-5D	SD	N
1 linia chemioterapii – brak progresji choroby	0,72	0,31	17
2 linia chemioterapii – brak progresji choroby	0,64	0,33	22
3 linia chemioterapii – brak progresji choroby	0,77	0,14	12
Progresja choroby (w trakcie lub bez chemioterapii)	0,56	0,27	28
Remisja choroby (po chemioterapii)	0,77	0,14	35

Badanie przeprowadzone zostało w zróżnicowanej geograficznie populacji pacjentów z wielu ośrodków w Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Południowej. Ze względu na niski odsetek występowania MTM wielkość próbki 120 pacjentów uznano za odpowiednią. Jako ograniczenia badania autorzy przedstawili brak wyszczególnionych schematów chemioterapii w poszczególnych liniach oraz możliwy wpływ skumulowanej toksyczności stosowanych schematów. Wyższą wartość użyteczności pacjentów w 3 linii chemioterapii autorzy tłumaczą większą toksycznością schematów stosowanych w 2 linii terapii (u chorych wyższych linii chemioterapii stosowane są z reguły monoterapie o mniejszej toksyczności) oraz potencjalnie możliwym ogólnie lepszym stanem zdrowia pacjentów, którzy trafili do leczenia 3 linii.

14.4. Metoda estymacji metodą rozkładu Weibulla

Funkcja gęstości rozkładu Weibulla ma postać:

$$f(t) = \frac{ct^{c-1}e^{-(t/b)^c}}{b^c},$$

gdzie b i c to parametry odpowiednio skali i kształtu. Dystrybuanta tego rozkładu wyraża się formułą:

$$F(t) = \int_0^t f(x)dx = 1 - e^{-(t/b)^c}$$

Długości czasu do wystąpienia zdarzenia (t_i) oraz empiryczne wartości prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń w czasie t_i (p_i) uzyskano na podstawie danych z badań. Model regresji nieliniowej w przypadku rozkładu Weibulla można sprowadzić przy pomocy prostego przekształcenia do modelu regresji liniowej. Wychodząc od zależności czasu do wystąpienia zdarzenia i prawdopodobieństwa wystąpienia tego zdarzenia w czasie, otrzymuje się kolejne przekształcenia:

$$p_i = 1 - e^{-(t_i/b)^c},$$

$$\ln(-\ln(1-p_i)) = c \cdot \ln(t_i/b) = c \cdot \ln(t_i) - c \cdot \ln(b),$$

gdzie: t_i – czas do wystąpienia zdarzenia po i -tym cyklu, p_i – prawdopodobieństwo zgodne z rozkładem Weibulla, że czas do wystąpienia zdarzenia jest krótszy lub równy czasowi t_i , c – parametr kształtu rozkładu Weibulla, b – parametr skali rozkładu Weibulla. Uzyskane ostatecznie równanie ma postać liniową. Współczynnik kierunkowy równy jest c , natomiast wyraz wolny $-c \cdot \ln(b)$. Równanie przedstawia relację zmiennej zależnej postaci: $\ln(-\ln(1-p_i))$ od zmiennej niezależnej równej $\ln(t_i)$. Na podstawie uzyskanej relacji, w celu zastosowania modelu regresji liniowej do rozważanego zagadnienia, należy przekształcić empiryczne wartości rozważanych prawdopodobieństw za pomocą transformacji:

$$\varphi(x) = \ln\left(\ln\left(\frac{1}{1-F(x)}\right)\right),$$

oraz zlogarytmować odpowiadające im czasy do wystąpienia zdarzenia, a następnie zastosować do tak uzyskanych danych model regresji liniowej, równoważny wyjściowemu modelowi regresji nieliniowej. Wyestymowane parametry regresji liniowej c' i b' po następujących przekształceniach:

$$c = c',$$

$$b = \exp\left(-\frac{b'}{c'}\right),$$

dają szukane parametry rozkładu Weibulla czasu do wystąpienia zdarzenia.

14.5. Metoda hazardu proporcjonalnego Coxa

Znając hazard względny pomiędzy terapiami porównywanymi bezpośrednio, przy wybranej terapii referencyjnej (określającej hazard bazowy) wyznaczono hazard względny pomiędzy dwoma terapiami. Jeśli przez $h_0(t)$ oznaczymy funkcję hazardu bazowego, to funkcja hazardu $h(t)$ dla dowolnej terapii wyraża się wzorem:

$$h(t) = h_0(t) \cdot HR,$$

gdzie $i = 1 \dots n$, i oznacza numer porównania bezpośredniego, a n – liczbę potrzebnych przejść pomiędzy terapią referencyjną (bazową) a rozważaną.

Hazard skumulowany wyraża się jako:

$$H(t) = \int_0^t h(x) dx .$$

Aby obliczyć hazard w kolejnych cyklach, skorzystano ze wzoru:

$$h_i = H(i) - H(i-1),$$

gdzie i to numer cyklu.

14.6. Koszty leczenia działań niepożądanych

Tabela 71.
Koszty działań niepożądanych wyznaczone w skali roku na jednego pacjenta

Działania niepożądane	Lek	Dawka na dzień	Długość podawania	Wizyty ambulatoryjne* /rok	Hospitalizacje* /rok	Długość hospitalizacji	NFZ koszt DDD [zł]	Pacjent - koszt DDD [zł]	Koszt roczny (NFZ) [zł]	Koszt roczny (Pacjent) [zł]	Abulatorium	Hospitalizacja	Liczba dni hosp	Koszt ambulatorium [zł]	Koszt hosp [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt pacjenta [zł]
Utrata apetytu	■	■	■				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Biegunka	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ból brzucha, Ból głowy, Ból pleców	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■								■	■	■	■	■		
Duszności	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■				■	■	■	■	■	■	■	■	■		

Działania niepożądane	Lek	Dawka na dzień	Długość podawania	Wizyty ambulatoryjne* /rok	Hospitalizacje* /rok	Długość hospitalizacji	NFZ koszt DDD [zł]	Pacjent - koszt DDD [zł]	Koszt roczny (NFZ) [zł]	Koszt roczny (Pacjent) [zł]	Abulatorium	Hospitalizacja	Liczba dni hosp	Koszt ambulatorium [zł]	Koszt hosp [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt pacjenta [zł]
	■	■	■				■	■	■	■	■	■	■	■	■		
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■								■	■	■	■	■		
Nadciśnienie	■	■	■								■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■								■	■	■	■	■		
	■	■	■								■	■	■	■	■		
	■	■	■								■	■	■	■	■		
Nudności/Wymioty	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■
	■	■	■								■	■	■	■	■		■
Zmęczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Działania niepożądane	Lek	Dawka na dzień	Długość podawania	Wizyty ambulatoryjne* /rok	Hospitalizacje* /rok	Długość hospitalizacji	NFZ koszt DDD [zł]	Pacjent - koszt DDD [zł]	Koszt roczny (NFZ) [zł]	Koszt roczny (Pacjent) [zł]	Abulatorium	Hospitalizacja	Liczba dni hosp	Koszt ambulatorium [zł]	Koszt hosp [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt pacjenta [zł]
Zapalenie błony śluzowej (stopień 3)	[redacted]	[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]								[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]								[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]								[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

14.7. Parametry modelu

Tabela 72.
Parametry stałe modelu

Parametr	Wartość	Opis
DET	PRAWDA	Wyznaczenie jedynie wyników z wartości deterministycznych - średnich dla poszczególnych parametrów
PSA	PRAWDA	Wyznaczenie jedynie wyników symulacji PSA - dla poszczególnych parametrów
Wie kosc kohorty	10000	Wie kość kohorty w symulacji
Liczba symulacji PSA	1000	Liczba powtórzeń losowań parametrów w symulacji PSA
Horyzont_czasowy	260,00	Horyzont czasowy symulacji
Dys_koszty	5,0%	Wysokość stóp dyskontowych dla kosztów
Dys efekty	3,5%	Wysokość stóp dyskontowych dla kosztów
Dług cyklu	1,00	Długość cykli w modelu [tygodniach]
Prog oplacalnosci	105 081,00	Próg opłacalności kosztowej
Perspektywa	Poszerzona NFZ	Perspektywa analizy
HR_OS_ON	FAŁSZ	Wyznaczanie prawdopodobieństwa OS przy zastosowaniu średniej wartości HR
HR PFS ON	FAŁSZ	Wyznaczanie prawdopodobieństwa PFS przy zastosowaniu średniej wartości HR
Chem radio ON	PRAWDA	Uwzględnienie chemioterapii i radioterapii po progresji choroby
LastSimulation	1000	Dane pomocnicze do programowania
Chemia_cykl_1	█	Koszty chemioterapii od przerywania leczenia badanymi interencjami w cyklu 1
Chemia_cykl_2	█	Koszty chemioterapii od przerywania leczenia badanymi interencjami w cyklu 2
Chemia cykl 3	█	Koszty chemioterapii od przerywania leczenia badanymi interencjami w cyklu 3
Chemia cykl 4	█	Koszty chemioterapii od przerywania leczenia badanymi interencjami w cyklu 4
Chemia cykl 5	█	Koszty chemioterapii od przerywania leczenia badanymi interencjami w cyklu 5
Chemia_cykl_6	█	Koszty chemioterapii od przerywania leczenia badanymi interencjami w cyklu 6

Parametr	Wartość	SE	Rozkład	Zakres zmienności		Opis
				Parametr 1	Parametr 2	
AE2_NFZ						
AE3_NFZ						
AE4_NFZ						
AE5_NFZ						
AE6_NFZ						
AE7_NFZ						
AE8_NFZ						
AE1_Pac						
AE2_Pac						
AE3_Pac						
AE4_Pac						
AE5_Pac						
AE6_Pac						
AE7_Pac						
AE8_Pac						
Chemia_Pal_po_PAZ						
Chemia_Pal_po_BSC						
Chemia_Pal_po_TRB						
Radio_Pal_po_PAZ						
Radio_Pal_po_BSC						
Radio_Pal_po_TRB						
PFS_PAZ_1	1,186415	0,0189	Normal	1,19	0,02	
PFS_BSC_1	1,341472	0,0712	Normal	1,34	0,07	
PFS_TRB_1	0,858008	0,03017	Normal	0,86	0,03	
PFS_PAZ_2	25,108499	0,2287	Normal	25,11	0,23	
PFS_BSC_2	8,623494	0,214	Normal	8,62	0,21	Przyjęto rozkład normalny, ponieważ przy innych rozkładach istniało ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych
PFS_TRB_2	26,346713	0,56233	Normal	26,35	0,56	
OS_PAZ_1	1,192323	0,009384	Normal	1,19	0,01	
OS_BSC_1	1,158076	0,01021	Normal	1,16	0,01	
OS_TRB_1	1,043268	0,01619	Normal	1,04	0,02	

Parametr	Wartość	SE	Rozkład	Zakres zmienności		Opis
				Parametr 1	Parametr 2	
OS_PAZ_2	75,696771	0,331939	Normal	75,70	0,33	
OS_BSC_2	64,63606	0,32014	Normal	64,64	0,32	
OS_TRB_2	91,919487	0,79479	Normal	91,92	0,79	
HR_OS_PAZ	0,86	0,1287875	LogNormal	-0,16	0,15	Zgodnie z teorią hazardu proporcjonalnego Coxa odnośnie tego typu parametrów
HR_PFS_PAZ	0,31	0,1303151	LogNormal	-1,25	0,40	
Utility_Terapia	0,77	0,0236643	Beta	242,74	72,51	Rozkład stosowany do modelowania wielkości ograniczonych przez 0 i 1
Utility_Leczenie_paliatywne	0,56	0,0510252	Beta	52,44	41,20	
Utility_Remisja	0,77	0,0236643	Beta	242,74	72,51	
Utility_Zgon	0	0	Beta	0,00	0,00	
AE1_PAZ	0,113821138	0,0113821	Normal	0,11	0,01	
AE2_PAZ	0	0	Normal	0,09	0,01	
AE3_PAZ	0,130081301	0,0130081	Normal	0,00	0,00	
AE6_PAZ	0,024390244	0,002439	Normal	0,00	0,00	
AE7_PAZ	0	0	Normal	0,13	0,01	
AE8_PAZ	0	0	Normal	0,07	0,01	
AE1_BSC	0	0	Normal	0,25	0,03	
AE2_BSC	0	0	Normal	0,02	0,00	
AE3_BSC	0,032520325	0,003252	Normal	0,00	0,00	
AE4_BSC	0	0	Normal	0,00	0,00	
AE5_BSC	0,056910569	0,0056911	Normal	0,00	0,00	Przy innych rozkładach istniało ryzyko dużego odchylenia wartości deterministycznej od uzyskanych z innych rozkładów i uzyskania wyników mało prawdopodobnych
AE6_BSC	0	0	Normal	0,00	0,00	
AE7_BSC	0,007692308	0,0007692	Normal	0,03	0,00	
AE8_BSC	0,007692308	0,0007692	Normal	0,00	0,00	
AE1_TRB	0,084615385	0,0084615	Normal	0,06	0,01	
AE2_TRB	0,038461538	0,0038462	Normal	0,00	0,00	
AE3_TRB	0	0	Normal	0,01	0,00	
AE4_TRB	0,053846154	0,0053846	Normal	0,01	0,00	
AE5_TRB	0,076923077	0,0076923	Normal	0,08	0,01	
AE6_TRB	0	0	Normal	0,04	0,00	
AE7_TRB	0,076923077	0,0076923	Normal	0,00	0,00	

Parametr	Wartość	SE	Rozkład	Zakres zmienności		Opis
				Parametr 1	Parametr 2	
AE8_TRB	0	0	Normal	0,05	0,01	

Tabela 74.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych		
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Stopa dyskontowa dla kosztów; stopa dyskontowa dla efektów	Zgodnie z minimalnymi wymogami AOTM dotyczącymi analiz ekonomicznych
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
2	Uwzględnione koszty działań niepożądanych	brak uwzględnienia kosztów działań niepożądanych	Koszty działań niepożądanych	Duża niepewność związana z oszacowaniem kosztów w/w powikłań
3	Uwzględniony HR dla krzywych	Uwzględnienie średniego HR dla PFS i OS	Uwzględniony średni HR dla krzywej OS, Uwzględniony średni HR dla krzywej PFS	Porównanie wyznaczenia prawdopodobieństw z krzywych oraz przy pomocy danych dotyczących średnich wartości HR
4	Uwzględniona chemioterapia i radioterapia po progresji choroby	brak uwzględnienia kosztów chemioterapii oraz radioterapii paliatywnej po progresji choroby	Chemioterapia i radioterapia po zakończeniu interwencji	Duża niepewność związana z oszacowaniem kosztów w/w powikłań oraz odsetkiem stosujących chemio i radio terapię
5	Koszt opieki paliatywnej – świadczenie opieka paliatywna w warunkach domowych	Koszt opieki paliatywnej na podstawie kosztu świadczenia „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym” (1 517,74 zł / cykl)	Koszt BSC, Koszt opieki paliatywnej	Duża niepewność związana z założeniem analizy co do kosztów terapii BSC oraz opieki paliatywnej.
6	Powierzchnia ciała	1,79 m ²	Powierzchnia ciała	Przyjęcie maksymalnej wartości w odnalezionych badaniach epidemiologicznych
7	Marża hurtowa dla pazopan bu (6%)	0%	Marża hurtowa	Propozycja Podmiotu Odpowiedzialnego polegająca na dostarczaniu leku bezpośrednio do szpitali
8	Użyteczności (Reichardt 2012)	Z publ kacji Shingler 2012	Źródło wartości użyteczności	Przyjęcie wartości na podstawie drugiej z dostępnych publikacji dotyczącej chorych z MTM

14.8. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 75.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego

Parametr	Simpson 2009	Soini 2011	Oleszko 2010*
Interwencja	Trabectedyna	Trabectedyna	Trabectedyna
Komparatory	BSC (best supportive care)	EST (end stage treatment)	BSC (best supportive care)
Modelowanie	<ul style="list-style-type: none"> krzywe Weibulla, trzy stany : PFS – (progresion free – brak progresji choroby), PD – (progressive disease – progresja choroby), Zgon, prosty model przejścia stanów 	Model Markowa, symulacje Monte Carlo SD-stan stabilny, PD - Progressive disease, EST - end state treatment , death	b.d.
Populacja	Dorośli z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu antracykliny i ifosfamid, lub których te środki są nieodpowiednie (liposarcoma, leiomyosarcoma)	Dorośli pacjenci z mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu antracykliny i ifosfamid, lub u których te środki są nieodpowiednie	b.d.
Efektywność	Z badań klinicznych fazy II (4 badania): dla TRB: ET743-ST5-201, Gracia-Carboneo 2004, Yovine 2004, Le Cesne 2005, dla BSC: EORCT study	STS-201, EORCT study	b.d.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, prawdopodobieństwo odpowiedzi, działania niepożądane, jakość życia związana ze zdrowiem. 		b.d.
Horyzont czasowy	5 lat	5 lat	5 lat
Długość cyklu	1 miesiąc	1 miesiąc	b.d.
Perspektywa	Płatnika i społeczną	Płatnika publicznego	Płatnika publicznego (NFZ)
Dyskontowanie	3,5% – efekty zdrowotne i koszty	3%	b.d.

Parametr	Simpson 2009	Soini 2011	Oleszko 2010*
Rodzaje kosztów uwzględnionych	<ul style="list-style-type: none"> koszty związane z terapią trabectedyną (wraz z kosztem podania), koszty związane z opieką nad chorymi (diagnostyka, hospitalizacja nie związana z chemioterapią, opieka paliatywna), koszty związane z działaniami niepożądanymi (hospitalizacja) 	<ul style="list-style-type: none"> koszty leków, koszty podania, koszty badań laboratoryjnych, koszty poważnych działań, niepożądanych, koszty transportu 	b.d.
Wartości użyteczności	Zebrane w populacji pacjentów z rakiem płuc	QLQ-C30, przy wystąpieniu działań niepożądanych związanych z terapią – przekształcone na 15D, SF-6D i EuroQol 5D - obniżenie o 0,2 wartości użyteczności w przypadku leczenia TRB	b.d.
Wyniki	Koszt na QALY, inkrementalne QALY, inkrementalne koszty leczenia, ICER	ICER, LY inkrementalne koszty leczenia	Całkowity koszt terapii, QALY, LY
Analiza wrażliwości	<ul style="list-style-type: none"> stopa dyskontowa, liczba fiolek (dolna i górna granica limitu), koszt podania chemioterapii , użyteczności, podanie chemioterapii w trybie ambulatoryjnym (zamiast w trybie szpitalnym) dane dotyczące efektywności TRB z 3 badań obserwacyjnych, odsetek pacjentów przyjmujących chemioterapię w ramieniu BSC 	<ul style="list-style-type: none"> stopa dyskontowa, koszty bieżące na podstawie innych źródeł, koszty TRB, dawki wykorzystanych w analizie leków, stabilizacja w ramieniu EST założona po 6 miesiącach, podanie TRB w trybie ambulatoryjnym. 	b.d.

*Nie odnaleziono publikacji analizy, zebrano jedynie dostępne informacje przedstawione w raporcie AOTM.

14.9. Dane kosztowe - trabectedyna

Tabela 76.
Dane kosztowe trabectedyna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biocy
Trabectedinum	Yondelis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 0,25 mg	1 fiol.	5909990635177	2 lata	1088.0, Trabectedin	2214	2 346,84	2 346,84	B.8.	bezpłatne	0
Trabectedinum	Yondelis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990635184	2 lata	1088.0, Trabectedin	8478	8 986,68	8 986,68	B.8.	bezpłatne	0