



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Herceptin[®] (trastuzumab) w leczeniu HER2- dodatniego raka żołądka z przerzutami w ramach programu lekowego w warunkach polskich.

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, czerwiec 2013

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	12
2. PROBLEM DECYZYJNY	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	13
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	14
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	17
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	19
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	20
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	21
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	21
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	22
3.3. HORYZONT CZASOWY	22
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	23
3.5. MODELOWANIE	26
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	32
3.7. OCENA KOSZTÓW	47
3.8. DYSKONTOWANIE	62
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	63
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	65
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	77
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	77
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	85
4.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	95
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	97
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	98
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	98
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	98
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	109
7. Dyskusja	109
8. WNIOSKI KOŃCOWE	112
9. Bibliografia	114
10. Spis tabel	120
11. Spis rysunków i wykresów	121
12. ANEKS	122
12.1. METODY PRZEPROWADZENIE I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO	122
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY	130

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
FC	Fluorouracyl, cisplatyna
FISH	ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> ; Technika fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i>
GIST	Nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego
HER2	ang. <i>Human epidermal growth factor receptor – 2</i> ; Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
ICER	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IHC	Techniki immunohistochemiczne
INMB	ang. <i>Incremental net monetary benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Angielska agencja oceny technologii medycznej
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnika publicznego i świadczeniobiorcę (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
RDI	ang. <i>Relative dose intensity</i> ; Względna intensywność dawki zastosowanych substancji czynnych

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
RSS	ang. <i>Risk sharing scheme</i> ; Porozumienia/instrument podziału ryzyka
TK	Tomografia komputerowa
ToGA	ang. <i>Trastuzumab for Gastric Cancer</i> Akronim badania klinicznego dotyczącego zastosowania trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu: 5-fluorouracyl + cisplatyna/ kapecytabina + cisplatyna w porównaniu do samej chemioterapii dwulekowej w leczeniu chorych z HER2 dodatnim rakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego – badanie BO18255 [45][47][48][51][66]
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
XC	Kapecytabina, cisplatyna

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną realizacji programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C 16)” w warunkach polskich. Populację docelową do stosowania produktu Herceptin® z chemioterapią opartą na cisplatynie i 5-fluorouracylu lub kapecytabinie stanowią chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej, o charakterystyce zgodnej z zapisami proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego tj. m.in. pacjenci, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję genu kodującego białko receptora 2 epidermalnego czynnika wzrostu (HER2), określaną na 3+ techniką immunohistochemiczną (IHC3+) lub IHC2+ ale z pozytywnym wynikiem fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 150 mg, kody EAN: 5909990855919) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej, zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C 16)”.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

[Redacted content]

Obecnie produkt leczniczy Herceptin® w rozważanym wskazaniu finansowany jest w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ chemioterapia niestandardowa [83], [94], [95].

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracowniczka opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich. Średni wiek pacjentów z analizowanej populacji w zakresie 50-60 lat a także stopień zaawansowania choroby mogą wskazywać również na nieistotność perspektywy społecznej (niski wpływ lub brak wpływu na wnioskowanie kosztu utraconej produktywności).

[REDACTED]

Oceniana interwencja podawana jest do progresji choroby, zgonu występującego przed progresją lub do momentu rezygnacji z leczenia z innych powodów. Wpływ stosowania porównywanych interwencji na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów z analizowanej populacji został wykazany w ramach randomizowanego badania klinicznego ToGA [41].

Mając powyższe na uwadze, horyzont czasowy analizy ekonomicznej uwzględniającej ww. efekty zdrowotne ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji. Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie 8 lat (horyzont w ramach którego co najmniej 99,98% osób z grupy badanej umrze).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

[REDACTED]

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną: analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 105 801 PLN (por. rozdział 12.2.). Przedstawiono również oszacowanie cen zbytu netto, przy których inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do komparatora jest równy 105 801 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [34]).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych, progową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zmienność wszystkich parametrów niepewnych.

WYNIKI I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 150 mg, kody EAN: 5909990855919) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim (IHC 3+ lub IHC2+/FISH+) gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C 16)“.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- [Redacted]

[REDACTED]

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności, bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER) i inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (ze względu na ograniczenia związane z oceną jakości życia pacjentów z analizowanej populacji wnioskowanie oparto zarówno na ICER jak i na ICUR; por. rozdział 3.6.2.) (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C 16)”.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Obecnie produkt leczniczy Herceptin® w rozważanym wskazaniu finansowany jest w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ) chemioterapii niestandardowej [83], [94], [95].

[REDACTED]

Firma Roche Polska Sp. z o.o., wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 150 mg, kody EAN: 5909990855919) w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej.

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [103].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 150 mg, kody EAN: 5909990855919) wśród pacjentów z analizowanej populacji, w warunkach szpitalnych, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C 16)”.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

2.2.2.1. TRASTUZUMAB

W analizie uwzględniono dwa warianty oceny dawkowania wnioskowanej interwencji. Zmianę wariantu oceny zużycia trastuzumabu umożliwiono w arkuszu „Założenia” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Względna intensywność dawki zastosowanych substancji czynnych definiowana jest jako iloraz: ilorazu całkowitego zużycia jednostek leku i długości jego podawania oraz planowanej dawki leku. RDI określa więc średnią względną wysokość rzeczywistej dawki zastosowanej u pacjenta (np. przy uwzględnieniu redukcji wynikającej z działań niepożądanych).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.2.2. CHEMIOTERAPIA

Dawkowanie chemioterapii podawanej z trastuzumabem lub placebo (cisplatyna i 5-fluorouracyl lub kapecytabina) zostało określone na podstawie: masy ciała przekonwertowanej do powierzchni ciała, względnej intensywności dawki zastosowanych substancji czynnych (RDI) oraz planowanego dawkowania.

Powierzchnię ciała pacjentów z analizowanej populacji określono z wykorzystaniem formuły Livingston i Lee [65] przy uwzględnieniu masy ciała analizowanych pacjentów przedstawionej w poprzednim rozdziale i wyniosła ona 1,7377 m².

Przedstawiona wartość jest zbliżona do wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów z 4 ośrodków medycznych w Polsce. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych średnia powierzchnia ciała pacjentów z analizowanej populacji wynosi 1,78 m² (95% CI: 1,71-1,84).

Planowane dawkowanie chemioterapii uwzględnione w badaniu ToGA [40], [41], [44] wyniosło:

- 800 mg/m²/dobę przez 5 dni (w dniu od 1. do 5.), co 3 tygodnie w przypadku podawania 5-fluorouracylu,
- 80 mg/m² co 3 tygodnie, w dniu 1. w przypadku podawania cisplatyny,
- 1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni (w dniu od 1. do 15.), co 3 tygodnie w przypadku podawania kapecytabiny.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI

W analizie założono stosowanie trastuzumabu do progresji choroby, zgonu przed progresją choroby lub do rezygnacji z leczenia z innych powodów, zgodnie z warunkami i wynikami badania klinicznego ToGA [41] i zarejestrowanym schematem podawania [44].

[REDACTED]

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Na podstawie analizy danych z wytycznych praktyki klinicznej (przede wszystkim polskich, ale również zagranicznych), a także opinii ekspertów klinicznych ustalono, że jedyną rekomendowaną metodą leczenia systemowego chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-

przełykowego z przerzutami, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozianej jest zastosowanie schematu chemioterapii: trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna lub trastuzumab + kapecytabina + cisplatyna [40].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy również zaznaczyć, że badanie ToGA (badanie rejestracyjne dla wnioskowanej technologii [44]), w którym oceniano efektywność kliniczną trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematów: 5-fluorouracyl lub kapecytabina i cisplatyna względem samej chemioterapii dwulekowej (wybranego komparatora) jest jedynym badaniem klinicznym bezpośrednio odnoszącym się do zarejestrowanej dla trastuzumabu populacji chorych – osób z HER2 dodatnim rakiem żołądka z przerzutami.

Ponadto, dostępne są wyniki badania ToGA tylko wśród pacjentów o charakterze zgodnym z populacją docelową będącej przedmiotem wniosku refundacyjnego (subpopulacja pacjentów HER2 dodatnich, u których wykazano nadekspresję lub amplifikację genu HER2 określaną jako IHC2+/FISH+ lub IHC3+ oraz z przerzutowym stadium choroby) [49].

Dawkowanie i długość podawania opcjonalnej technologii lekowej opisano w poprzednim rozdziale.

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Herceptin® [44] i zakres wnioskowanego wskazania, który w pełni pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem oraz charakterystyką większości pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego o akronimie ToGA [41].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje: „Herceptin w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej. Herceptin powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny” [44].



Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia pacjentów z proponowanego programu lekowego zostały przedstawione w tabeli poniżej.

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

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [103].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że stosowanie trastuzumabu z chemioterapią opartą na podawaniu 5-fluorouracylu lub kapecytabiny z cisplatyną jest bardziej skuteczne od samej chemioterapii w populacji pacjentów z HER2 dodatnim rakiem żołądka z przerzutami.

Na tej podstawie w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono efekty zastosowania porównywanych interwencji.

W opracowaniu uwzględniono efektywność eksperymentalną zastosowania porównywanych interwencji, określoną na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego ToGA (BO18255) [45], [47], [48], [66].

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w Japonii [51] i Niemczech [50] wyniki wspomnianego badania klinicznego odzwierciedlają efektywność obserwowaną w praktyce klinicznej.

W opracowaniu uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- ryzyko wystąpienia rezygnacji z leczenia z innych powodów niż progresja lub zgon jeżeli wystąpił przed progresją,
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stopniu III lub IV wg WHO, które istotnie częściej pojawiały się w jednej grupie i/albo które pojawiały się z częstością wyższą od 5% w jednej z porównywanych grup (ryzyko występowania określono na podstawie wyników badania ToGA [41]).

Modele parametryczne przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego dopasowane do indywidualnych danych pacjentów z analizowanej populacji zostały dostarczone przez Wnioskodawcę [49] (por. informacje przedstawione w arkuszu „TOGA_MGC_HER2+” modelu dołączonego do opracowania oraz rozdziale 3.6.1.).

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mających potencjalny wpływ na jakość życia oraz przeżycie pacjenta z analizowanej populacji).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę

ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[25], [32], [33], [36], [77], [78].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [34].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracownicza opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich. Średni wiek pacjentów z analizowanej populacji w zakresie od 50 do 60 lat a także stopień zaawansowania choroby mogą wskazywać również na nieistotność perspektywy społecznej (niski lub brak wpływu kosztu utraconej produktywności na wnioskowanie).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia progresji choroby, zgonu przed progresją lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji pacjenta, ciąży).

Wpływ stosowania porównywanych interwencji na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów z analizowanej populacji został wykazany w ramach badania klinicznego ToGA [41].

Mając na uwadze wpływ wnioskowanej technologii na długość życia pacjentów z analizowanej populacji [41], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia.

[REDACTED]

[REDACTED]

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania zmianę horyzontu czasowego analizy ekonomicznej można dokonać przy zmianie parametru 1. w arkuszu „Parametry”.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na istotne różnice w długości trwania życia i długości trwania życia skorygowanego o jakość (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.5.).

Co więcej uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne (wystąpienie działań niepożądanych w III lub IV stopniu, progresja choroby) potencjalnie mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.2.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą jako wyniki zdrowotne:

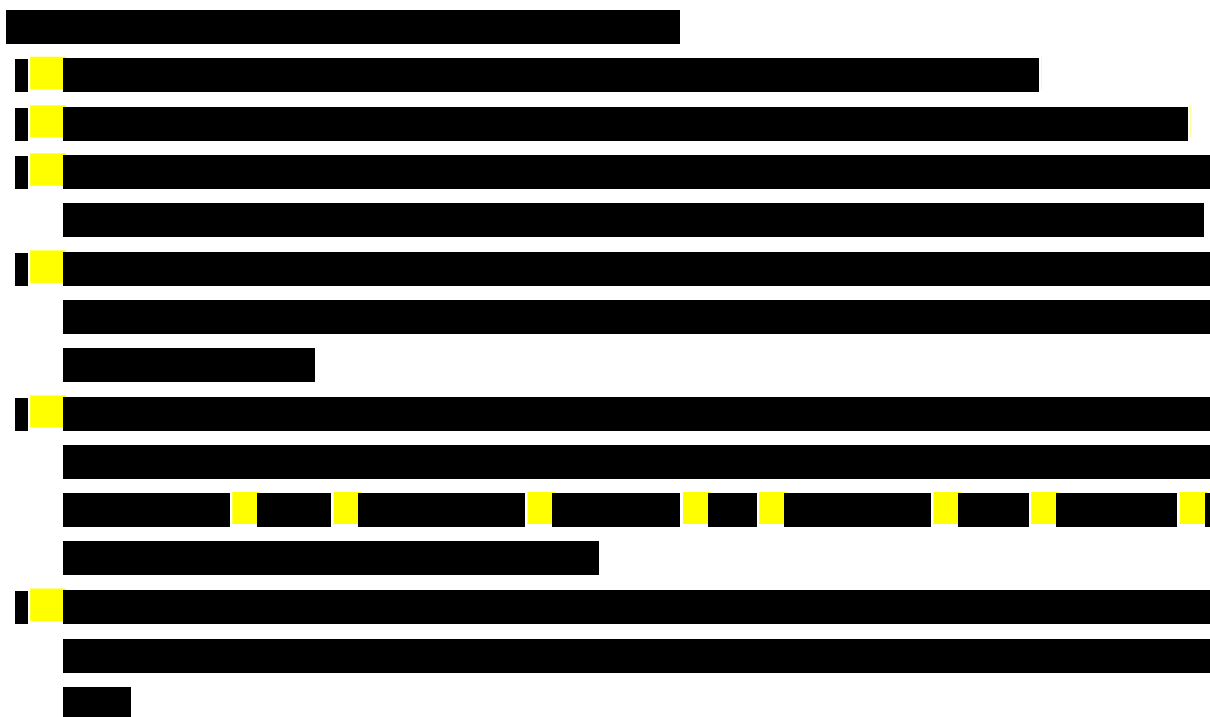
- lata życia (LY; typowa analiza kosztów-efektywności),
- lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono również estymację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (przeprowadzono pełne zestawienie kosztów-konsekwencji do którego zakwalifikowano również bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności, zgodnie z Rozporządzeniem

Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [34]).

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 105 801 PLN (por. rozdział 12.2.).

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [34] jako pierwszorzędowy punkt końcowy niniejszej analizy uwzględniono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Ze względu na niską wiarygodność oszacowań jakości życia wśród pacjentów z analizowanej populacji (brak danych dotyczących jakości życia po progresji; por. rozdział 3.6.2.) wnioskowanie oparto również o wyniki typowej analizy kosztów-efektywności uwzględniającej lata życia jako miarę efektów zdrowotnych.



Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [34] nie przedstawiono oszacowań cen zbytu netto, przy których iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztów-użyteczności określonego dla opcjonalnej technologii. Dostępne są wyniki randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad refundowaną technologią opcjonalną [41].

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [34], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICER/ICUR niższą od progu.

Powyższe wartości wykorzystano również w ramach analizy wartości uzyskanych informacji (ang. *value of information*) pozwalającej przeprowadzić optymalizację alokacji zasobów wśród osób z analizowanej populacji przy uwzględnieniu wyników symulacji z probabilistycznej analizy wrażliwości (por. rozdział 12.2.2.).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „DSA” i „PSA & VOI”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (10 000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna lub kosztowo-użyteczna w odniesieniu do wskazanego komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-efektywności i krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (wygenerowano krzywe z uwzględnieniem wszystkich interwencji; obliczenia dotyczące identyfikacji optymalnej interwencji oparto na zasadzie minimalizacji wartości współczynnika korzyści monetarnej netto; ang. *net monetary benefit*; NMB).

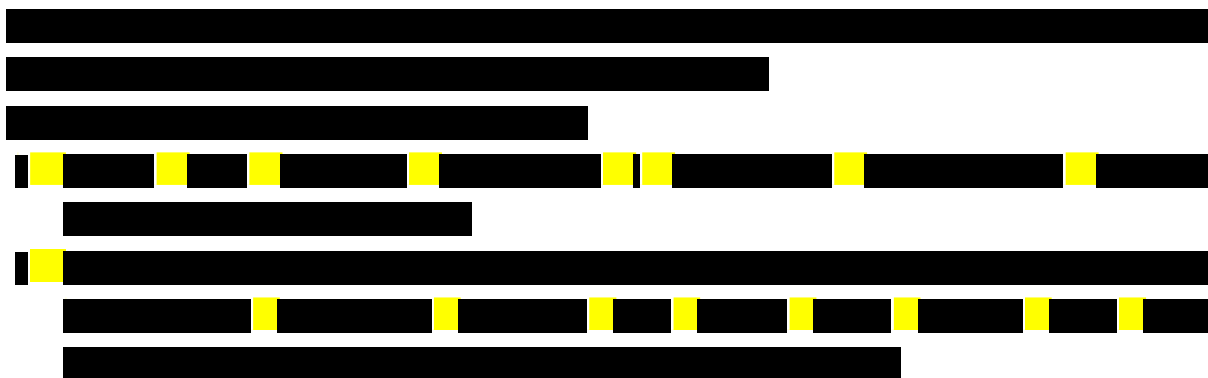
3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość [34] na podstawie wyników badania klinicznego ToGA (por. rozdział 3.4.),
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego, jako liczba lat życia i liczba lat życia skorygowanego o jakość (QALY).



Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność,

a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń),
- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzana jest do modelu Markowa poprzez stan „PFS”. W kolejnych cyklach pacjent może zmienić stan na inny („Progresja”), pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Z poszczególnych 12 podstanów stanu „Progresja” pacjent może przejść wyłącznie do stanu absorpcyjnego „Zgon”.

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych pacjentów z dwóch kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (za punkt początkowy przyjęto rozpoczęcie leczenia w każdej grupie wśród pacjentów z analizowanej populacji bez uwzględniania żadnych założeń związanych z historią leczenia).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Każdemu stanowi przypisano koszt lub wysokość zużycia zasobu medycznego w cyklu (por. rozdział 3.7.) i jakość życia (por. rozdział 3.6.2.).

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.8.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. opakowań ocenianego produktu, świadczeń medycznych) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji: mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badania kwestionariuszowego (przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi i statystykami niezwiązanymi z Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrószycie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym [41] (por. rozdział 3.6.1.).

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (progresja, działania niepożądane, rezygnacja z leczenia) na ten punkt końcowy (rozdział 3.6.2.).

3.6.1. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA ZASTOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.6.1.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE I PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

Przeprowadzony przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przegląd systematyczny medycznych baz danych [41] wykazał, że zastosowanie wnioskowanej technologii istotnie przedłuża życie wolne od progresji i istotnie przedłuża życie wśród pacjentów z analizowanej populacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnione w opracowaniu modele parametryczne dopasowano do danych pacjentów z analizowanej subpopulacji badania ToGA w ramach analizy dokonanej *post hoc*, co zgodnie z klasyczną interpretacją statystyki może być związane z błędem systematycznym [77], [78], który z dużym prawdopodobieństwem w analizowanym przypadku zaniża efekty zdrowotne zastosowania trastuzumabu jako terapii wcelowanej w komórki z nadekspersją genu kodującego HER2.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono parametryczne modele przeżycia standardowo wykorzystywane w ramach opracowań ekonomicznych [24], [36], [46], [49]. Dopasowanie przeprowadzono z uwzględnieniem oprogramowania SAS [49].

[REDACTED]

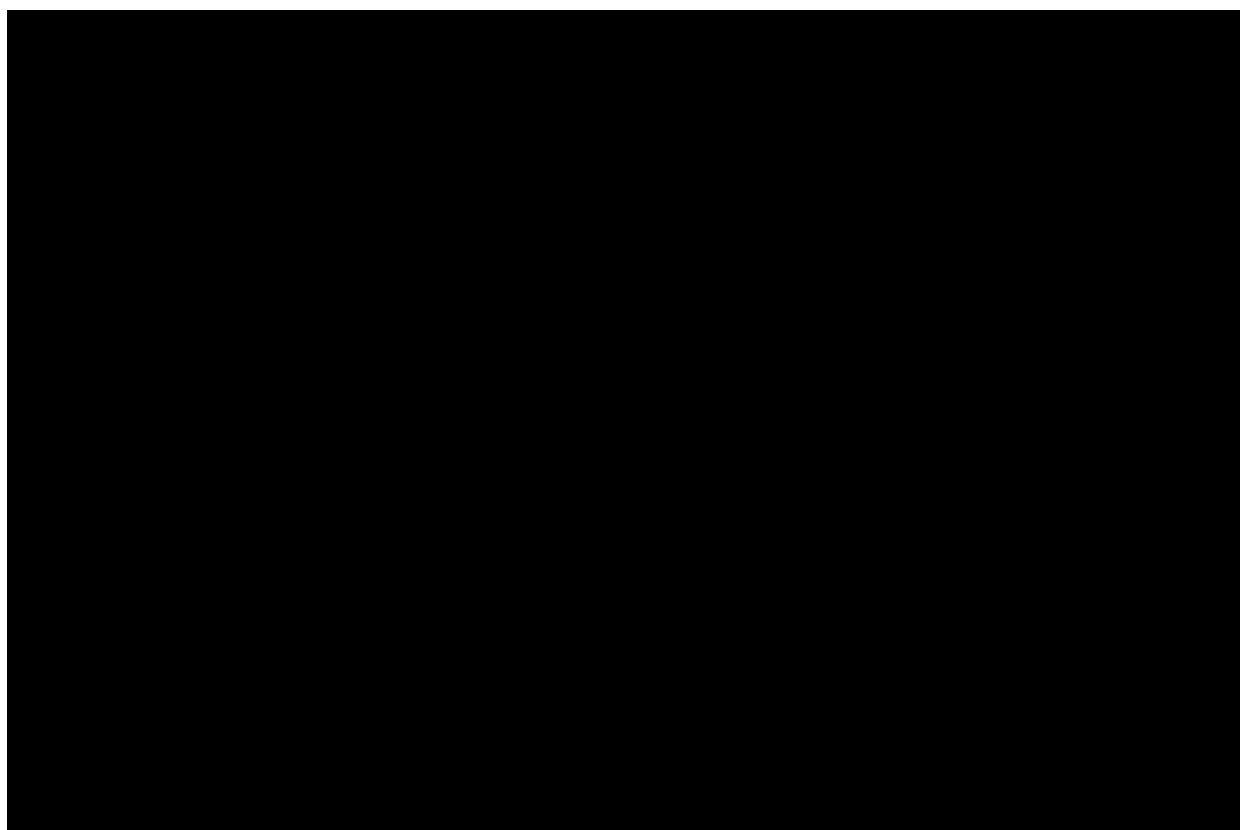
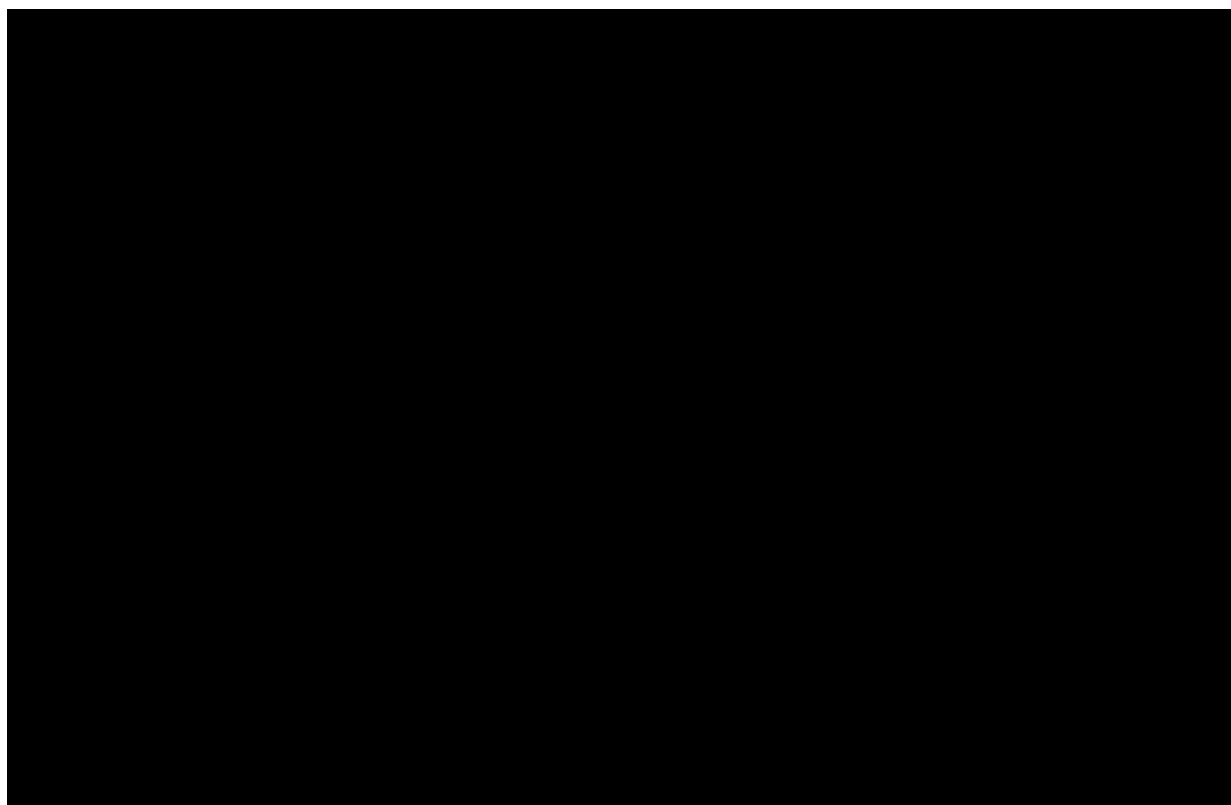
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące uwzględnionych modeli przeżycia zamieszczono w arkuszu „TOGA_MGC_HER2+” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania (zasady inkorporacji poszczególnych modeli przeżycia przedstawiono w wierszach od 62. do 82. wspomnianego arkusza).

3.6.1.2. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.5., w ramach niniejszej analizy uwzględniono ryzyko zaprzestania leczenia z powodów innych niż progresja i zgon oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w III lub IV stopniu, które istotnie częściej pojawiały się w jednej z porównywanych grup i/albo których ryzyko wystąpienia przekraczało 5% w ramach jednej z grup.

Uwzględniono dane z najnowszego raportu z badania ToGA (data odcięcia 7 stycznia 2010 roku) [45].

Mając na uwadze brak danych dotyczących analizowanej subpopulacji (IHC3+ lub IHC2+/FISH+ i stadium przerzutowe) w ramach niniejszego opracowania uwzględniono profil bezpieczeństwa raportowany dla pełnej populacji pacjentów włączonych do badania ToGA [41].

Przy braku istotnych różnic w ryzyku zaprzestania leczenia pomiędzy grupami [41], [45] w opracowaniu uwzględniono wspólną dla porównywanych grup wartość wspomnianego ryzyka – por. parametr 14. z Tabela 18. i z arkusza „Parametry” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

W opracowaniu uwzględniono następujące działania niepożądane istotnie częściej występujące w jednej z porównywanych grup i/albo występujące z częstością wyższą od 5% w jednej z grup oceniając na podstawie wyników badania ToGA wśród wszystkich pacjentów do niego włączonych [41], [45]:

- biegunka w stopniu III lub IV;
- wymioty w stopniu III lub IV;
- nudności w stopniu III lub IV;
- astenia w stopniu III lub IV;
- jadłowstręt w stopniu III lub IV;
- dysfagia w stopniu III lub IV;
- spadek poziomu hemoglobiny w stopniu III lub IV;
- zaburzenia frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) – działanie włączone niezależnie od stopnia;
- neutropenia w stopniu III lub IV;
- anemia w stopniu III lub IV;
- trombocytopenia w stopniu III lub IV;
- gorączka w przebiegu neutropenii w stopniu III lub IV.

Szczegóły dotyczące ryzyka występowania poszczególnych działań niepożądanych w grupie kontrolnej, względnego ryzyka lub ilorazu szans wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w grupie badanej przedstawiono w Tabela 18. i w arkuszu „Parametry” modelu dołączonego do niniejszego opracowania (parametry od 15. do 37.).

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR*

Health Technology Assessment programme (www.hta.ac.uk), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [26], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wpływu modelowanych stanów zdrowia na jakość życia pacjenta z rakiem żołądka z przerzutami.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjenta poddanego terapii porównywanymi technologiami (jeżeli możliwe z oceną wpływu działań niepożądanych na jakość życia) oraz jakości życia pacjenta, u którego w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiła progresja.

Dostępny jest aktualny przegląd systematyczny wpływu działań niepożądanych stosowania cytostatyków na jakość życia pacjentów z nowotworami [60].

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano i tym samym nie oceniono wpływu działań niepożądanych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji lub szerszej populacji – z rakiem żołądka [60].

Na tej podstawie nie przeprowadzono odrębnego przeglądu medycznych baz danych w zakresie oceny wpływu działań niepożądanych zastosowania trastuzumabu w analizowanym wskazaniu na jakość życia – w ramach zaprojektowanego przeglądu zwrócono wyłącznie uwagę na doniesienia naukowe uwzględnione w bazach danych od czerwca 2011 roku (data ostatniego przeszukania przeglądu [60]).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji oraz wpływu wystąpienia uwzględnionych w opracowaniu zdarzeń klinicznych na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (chorzy z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej- w trakcie leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych, po zakończeniu ich stosowania oraz w przypadku wystąpienia progresji),

- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich, syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażeń składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012*).

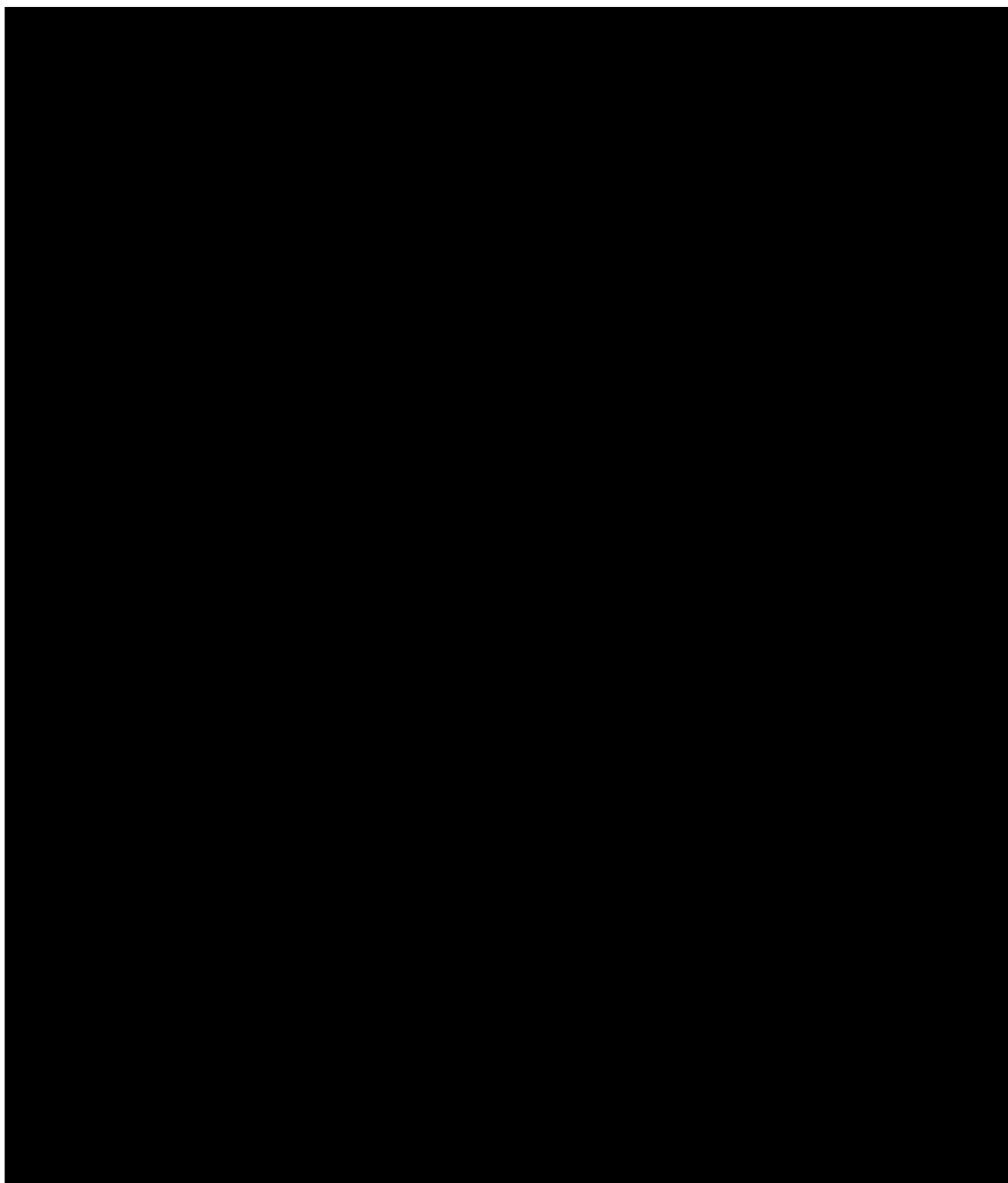
Dodatkowo uwzględniono również wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w zakresie oceny wpływu porównywanych technologii na jakość życia.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

[Redacted content]

■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

		Kwerendy	Wynik	
		[Redacted]		
■		[Redacted]	■	■
■		[Redacted]	■	■
■		[Redacted]	■	■
■		[Redacted]	■	■
		[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	■	
		[Redacted]	■	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	
■		[Redacted]	■	
		[Redacted]	■	
		[Redacted]	■	
		[Redacted]	■	
		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]			[Redacted]	
[Redacted]				



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia HER2 dodatniego raka żołądka z przerzutami w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Herceptin® w połączeniu z chemioterapią w leczeniu raka żołądka z przerzutami w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) oraz perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej, wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) oraz dostępnej literatury (por. rozdziały: 2.5., 3.5., 3.6. i 6.2.).

Dane kosztowe zebrano w okresie od maja do czerwca 2013 roku (z datą odcięcia 14 czerwca 2013 roku).

[REDACTED]

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [79]-[88] (czerwiec 2013).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [29] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2013 roku [39].

[REDACTED]



Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztu omówionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (m.in. arkusze: „Wykaz leków”, „Wykaz świadczeń”, „Diagnostyka”, „Badanie kwestionariuszowe” i „Koszt punktu”).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z rakiem żołądka z przerzutami.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- współfinansowanie leków stosowanych w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka żołądka,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych, ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) oraz
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP, w ramach programów lekowych oraz chemioterapii i procedury medyczne wg katalogów: świadczeń do sumowania i radioterapii)
- finansowanie świadczeń związanych z opieką paliatywną i hospicyjną.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano tylko koszt dopłat za leki stosowane w terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem raka żołądka.

Oceny wysokości ceny punktu rozliczeniowego świadczeń z analizowanego zakresu (Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna, AOS w zakresie: onkologia) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami [27].

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę punktu rozliczeniowego ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa po trzech świadczeniodawców z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 6. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [27].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
Punkt w lecznictwie ambulatoryjnym (zakres: onkologia)	10,22 PLN**
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (osobodzień)	217,81 PLN***
Porada w poradni medycyny paliatywnej	34,28 PLN***
Świadczenia w hospicjum domowym (osobodzień)	42,56 PLN***

Wycenę punktową świadczeń medycznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Wykaz świadczeń” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 7. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [79]-[88] .

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia lub zakresu świadczeń	Wartość punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego
5.08.05.0000002	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11,0	572,00 PLN
5.08.05.0000007	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2,0	104,00 PLN
5.08.05.0000010	Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9,0	468,00 PLN
5.08.07.0000001 / 5.08.06.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9,0	468,00 PLN
5.08.07.0000003 / 5.08.06.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9,0	468,00 PLN
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka piersi - ryczałt roczny	51,0	2 652,00 PLN
5.08.05.0000014	Leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	1,0	52,00 PLN
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5,0	260,00 PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	35,76 PLN
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	71,52 PLN
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0	132,83 PLN
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) ze środkiem kontrastowym	40,0	408,69 PLN
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10,0	102,17 PLN
5.53.01.0000035	Implantacja portu naczyniowego	50,0	2 600,00 PLN
5.03.00.0000088	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt.wieńcowych)	55,0	561,95 PLN
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze środkiem kontrastowym	25,0	255,43 PLN
5.31.00.0000101	Płukanie długoterminowego implantowanego podskórnie zestawu typu "PORT" wraz z cewnikiem umieszczonym w żyłę centralnej	5,0	51,09 PLN
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze środkiem kontrastowym	60,0	613,04 PLN
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3,5	180,44 PLN
5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	1,7	90,48 PLN
5.53.01.0001468	Kompletne żywienie pozajelitowe	4,0	208,00 PLN
5.53.01.0001416	Częściowe (niekompletne) żywienie pozajelitowe	2,0	104,00 PLN
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52,0	2 704,00 PLN

Średnie koszty jednostkowe leków, innych niż trastuzumab, 5-fluorouracyl, kapecytabina i cisplatyna (szczegółowo omówionych w rozdziale 3.7.2) przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których

cenę wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli poniżej), przedstawiono w arkuszu „Wykaz leków” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-luty 2013 roku [37].

Tabela 8. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [39].

Substancja	Dawka jednostkowa	Koszt jednostkowy	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Megestrolu acetal	1 mg	0,0146 PLN	0,0007 PLN
Docetaxelum	1 mg	10,1349 PLN	0,0000 PLN
Epirubicini hydrochloridum	1 mg	2,9629 PLN	0,0000 PLN
Oxaliplatinum	1 mg	0,8935 PLN	0,0000 PLN
Acidum levofolinicum	1 mg	0,2976 PLN	0,0000 PLN
Etoposidum	1 mg	0,2290 PLN	0,0000 PLN
Doxorubicinum	1 mg	4,0162 PLN	0,0000 PLN
Mitomycinum	1 mg	6,4110 PLN	0,0000 PLN
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	1 mg	2,2196 PLN	0,0000 PLN
Calcii folinas	1 mg	0,2210 PLN	0,0000 PLN
Acidum pamidronicum	1 mg	5,0232 PLN	0,0677 PLN
Ketoprofenum	1 mg	0,0022 PLN	0,0029 PLN
Loperamidi hydrochloridum	1 mg	0,0635 PLN	0,0637 PLN
Filgrastimum	480 mcg	242,5583 PLN	3,4019 PLN
Lenograstimum	33,6 MIU	133,9683 PLN	0,7095 PLN
Pegfilgrastimum	6 mg	3 551,0000 PLN	3,2000 PLN
Prednisonum	1 mg	0,0398 PLN	0,0000 PLN
Fentanylum	50 mcg	17,3640 PLN	1,3669 PLN
Ramiprilum	1 mg	0,0318 PLN	0,0592 PLN
Trimetazydyna	1 mg	0,0000 PLN	0,0176 PLN
Ondansetronum	10 tabletek à 8 mg	42,9555 PLN	5,8343 PLN

W ramach analizy uwzględniono dwa warianty obliczania kosztów leków. Pierwszy z nich uwzględnia marżę hurtową obowiązującą w 2013 r. na poziomie 6%, natomiast drugi marżę hurtową obowiązującą od 2014 r. – 5% [29]. W ramach analizy podstawowej uwzględniono aktualne ceny leków refundowanych z marżą hurtową określoną na poziomie 6%.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ na wnioskowanie obniżenia wysokości marży hurtowej do 5%.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM TRASTUZUMABU Z CHEMIOTERAPIĄ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.2.2. KOSZT CHEMIOTERAPII

Substancje czynne wchodzące w skład schematów chemioterapii podawanych z trastuzumabem finansowane są obecnie ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.

Średnie koszty jednostkowe leków (5-fluorouracylu, kapecytabiny i cisplatyny) przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ za leki stosowane w chemioterapii (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli poniżej), przedstawiono w arkuszu „Wykaz leków” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego.

Tabela 11. Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład chemioterapii [37], [39].

Substancja	Dawka jednostkowa	Koszt jednostkowy	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Cisplatinum	1 mg	0,7999 PLN	0,0000 PLN
Fluorouracilum	1 mg	0,0156 PLN	0,0000 PLN
Capecitabinum	1 mg	0,0314 PLN	0,0000 PLN

W obliczeniach kosztów jednostkowych przedstawionych powyżej uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-luty 2013 roku [37].

W ramach analizy uwzględniono dwa warianty obliczania kosztów leków. Pierwszy z nich uwzględnia marżę hurtową obowiązującą w 2013 r. na poziomie 6% (koszty jednostkowe przedstawione w tabeli powyżej), natomiast drugi marżę hurtową obowiązującą od 2014 r. – 5% [29].

3.7.2.3. KOSZT ŚWIADCZEŃ DIAGNOSTYCZNYCH I POBYTOWYCH

Na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego przyjęto, że trastuzumab lub placebo w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatiną może być podany w ramach niktowa: 9 za osobodzień, koszt 1 punktu: 52 PLN [27]; koszt jednego dnia hospitalizacji: 468 PLN).

zas trwania hospitalizacji zdeterminowany jest m.in. przez liczbę dni podawania 5-fluorouracylu, tj. maksymalnie 5 dni, ponieważ jest to substancja dożylna podawana najdłużej spośród uwzględnionych. Część ekspertów wskazała hospitalizację czterodniową w przypadku podawania schematu zawierającego 5-fluorouracyl. W przypadku schematu z kapecytabiną, możliwe jest podanie chemioterapii w ramach hospitalizacji jednodniowej, jednak część ekspertów wskazała dłuższy okres

hospitalizacji prawdopodobnie wynikający z przeprowadzenia dodatkowych badań związanych z leczeniem (por. tabela poniżej).

Tabela 12. Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem leku (na podstawie wyników badania ankietowego).

Schemat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	[REDACTED]

FC – 5-fluorouracyl i cisplatyna; XC – kapecytabina (Xeloda®) i cisplatyna.

Koszt podania trastuzumabu z cisplatyną i 5-fluorouracylem oszacowany na podstawie opinii ekspertów wyniósł 1 989 PLN, natomiast w przypadku podawania trastuzumabu z cisplatyną i kapecytabiną koszt ten wyniósł 936 PLN.

Trastuzumab w okresie monoterapii podawany jest w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (5.08.07.0000003 lub 5.08.06.0000003 w zależności od programu w którym uczestniczy pacjent), którego koszt wynosi 468 PLN (9 pkt za świadczenie) [81], [83].

[REDACTED]

Porównanie zakresu świadczeń wchodzących w skład monitorowania pacjenta w programie leczenia zaawansowanego raka piersi oraz proponowanego programu leczenia raka żołądka przedstawiono w przygotowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40] oraz w arkuszu „Diagnostyka” modelu dołączonego do opracowania.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

3.7.3. KOSZT LECZENIA PACJENTÓW Z PROGRESJĄ CHOROBY

Koszt leczenia pacjentów z progresją choroby określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do niniejszego opracowania).

W opracowaniu uwzględniono następujące formy terapii pacjentów u których wystąpiła progresja po zastosowaniu porównywanych opcji terapeutycznych:

- chemioterapię,
- radioterapię
- opiekę paliatywną u wszystkich pacjentów u których nie przeprowadzono chemioterapii i/albo radioterapii oraz po zakończeniu radioterapii i/albo chemioterapii oraz
- opiekę hospicyjną (dla pacjentów umierających ze stanu „Progresja” przypisano koszt związany z opieką w hospicjum domowym lub stacjonarnym).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Schemat w II rzucie leczenia	Średnia	95% LCI	95% UCI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.4. KOSZT LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [34].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie $\pm 5\%$ wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od - 3,5% do + 1,5% wartości podstawowej (3,5%).

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych), progową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności).

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania.

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

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

[Redacted]	
[Redacted]	
Scenariusz pesymistyczny dla jakości życia oraz dla ekstrapolacji	[Redacted]

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres: minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 18. Parametry modelowania.

■	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	
						[REDACTED]	
I	[REDACTED]	[REDACTED]					
■	[REDACTED]	■ [REDACTED]	■	■	■	■	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■ [REDACTED]	■	■	■	■	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■ [REDACTED]	■	■	■	■	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■ [REDACTED]	■	■	■	■	[REDACTED]

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

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]					[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]						

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■	[REDACTED]		[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
I	[REDACTED]		T	I	I	I	[REDACTED]
I	[REDACTED]		T	I	I	I	[REDACTED]
I	[REDACTED]		[REDACTED]	I	I	I	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■	[REDACTED]		[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I	[REDACTED]

■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]				
	[REDACTED]		[REDACTED]				
	[REDACTED]		[REDACTED]				
	[REDACTED]		[REDACTED]				
	[REDACTED]		[REDACTED]				
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]				
	[REDACTED]		[REDACTED]				
■	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

W tabeli powyżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego. Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel 2007 zawierającym model decyzyjny (m.in. arkusze: „Wykaz świadczeń”, „Badanie kwestionariuszowe”, „Wykaz leków”, „Koszt punktu”).

We wspomnianych arkuszach znajdują się również szczegółowe informacje na temat parametrów rozkładów dopasowanych do ww. parametrów niepewnych oraz o typie tych rozkładów

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

4.1.1. WYNIKI NIEUWZGLĘDNIAJĄCE POROZUMIENIA PODZIAŁU RYZYKA (RSS)

Zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania produktu leczniczego Herceptin[®] oraz opcjonalnej technologii refundowanej wśród pacjentów z analizowanej populacji, w horyzoncie czasowym trwania życia oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, bez uwzględnienia porozumienia podziału ryzyka, przedstawiono w tabeli poniżej.



[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. JEDNOKIERUNKOWA I PROGOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlight]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlight]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

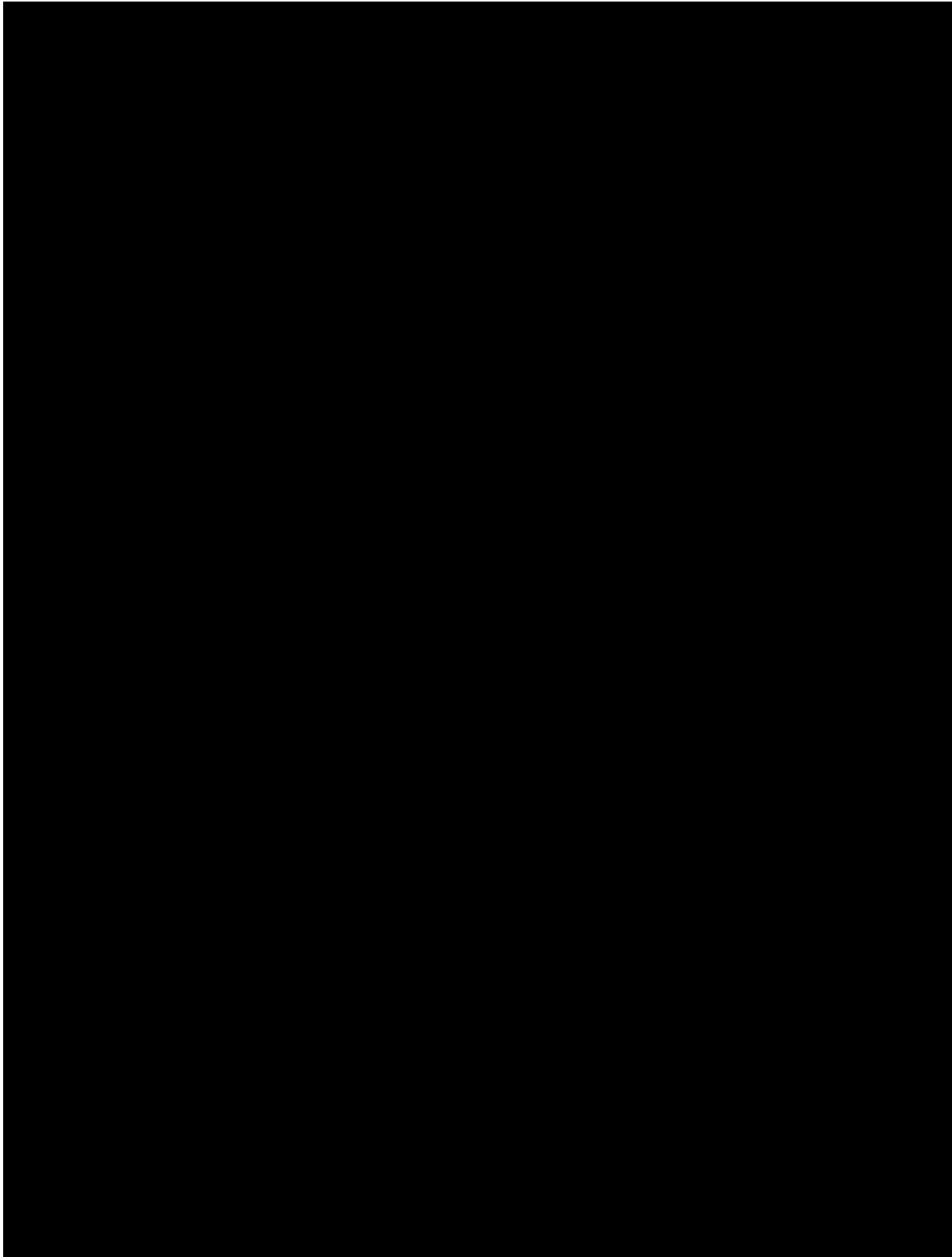
[Redacted text block]

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

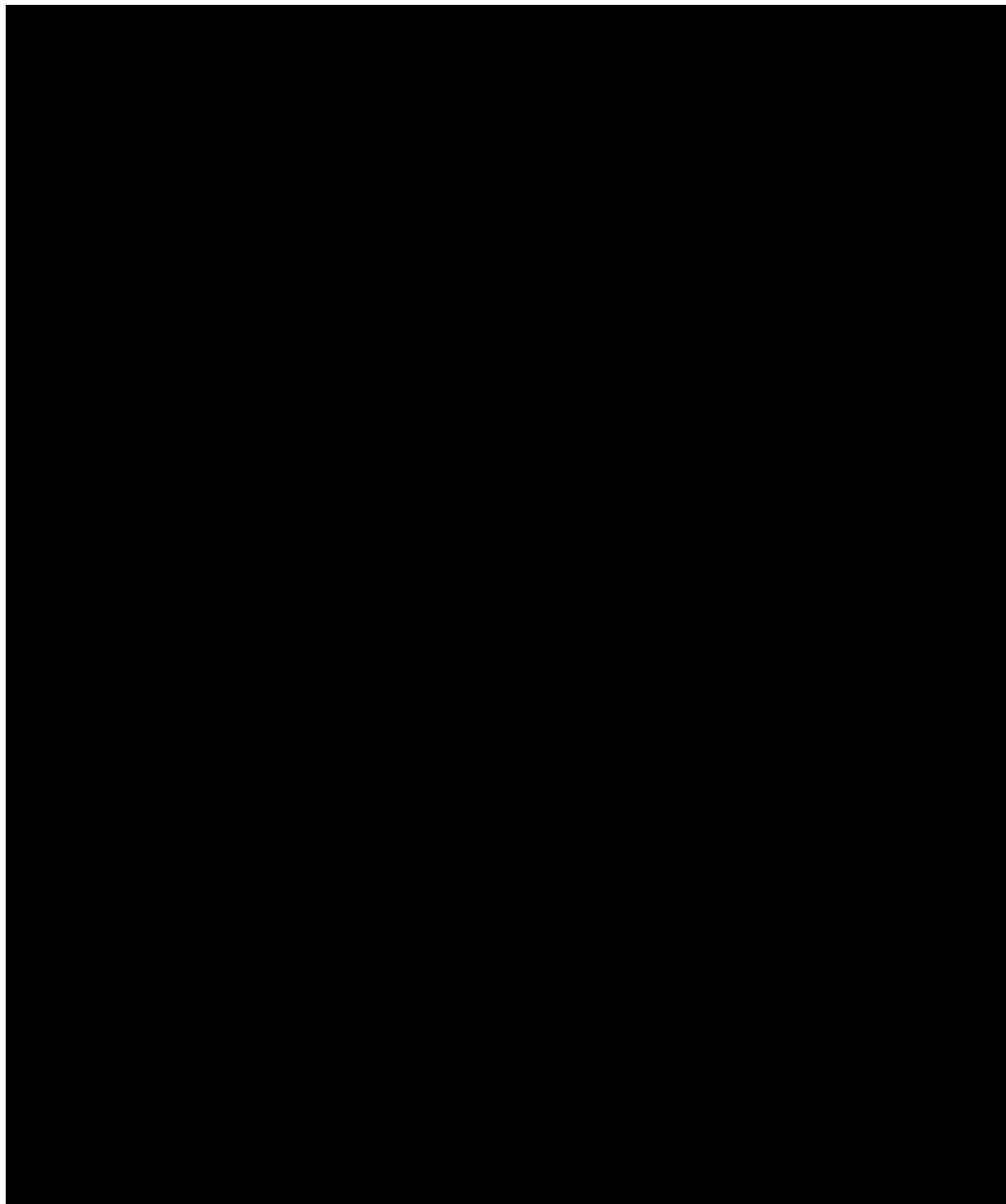
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



3;



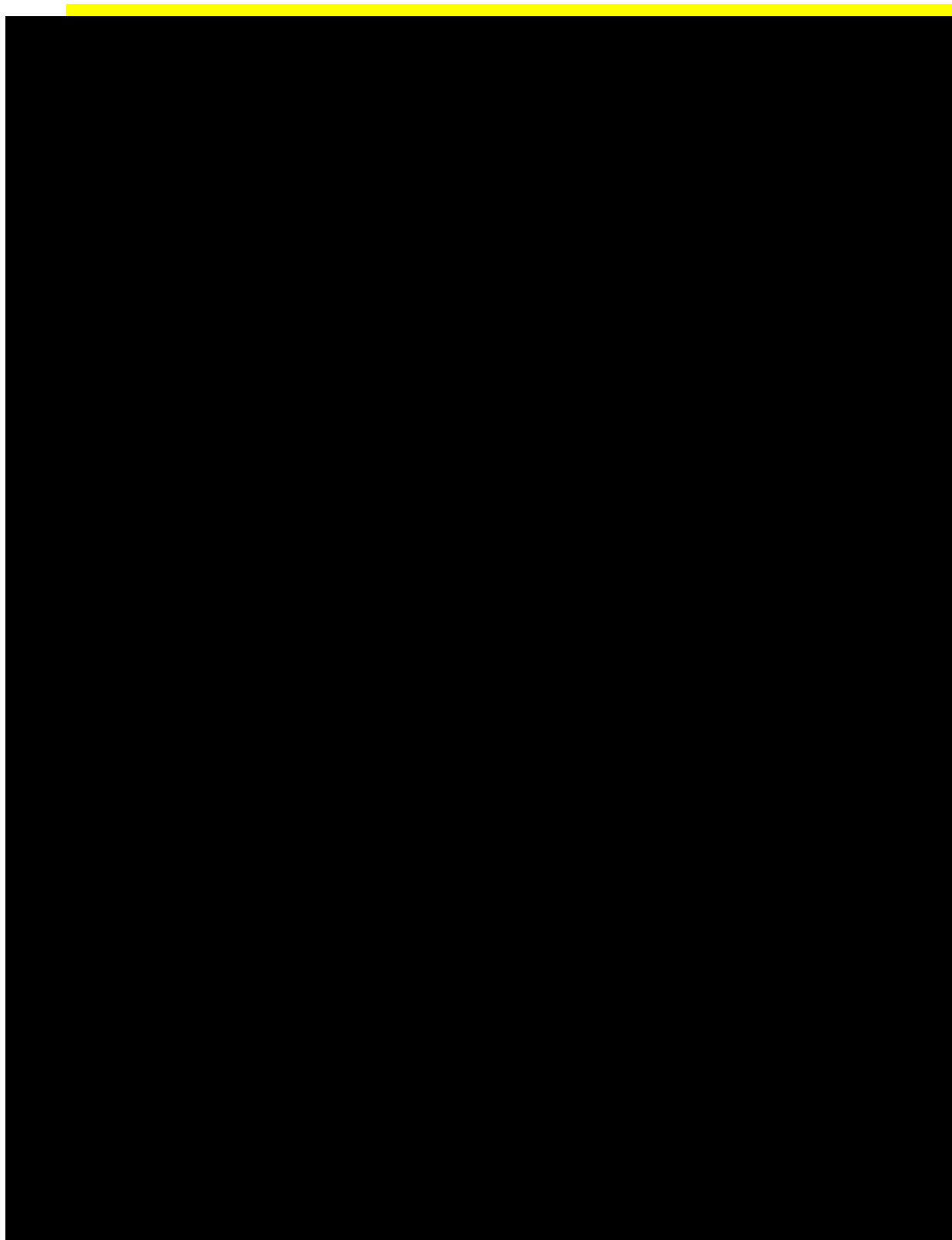
[Redacted text]

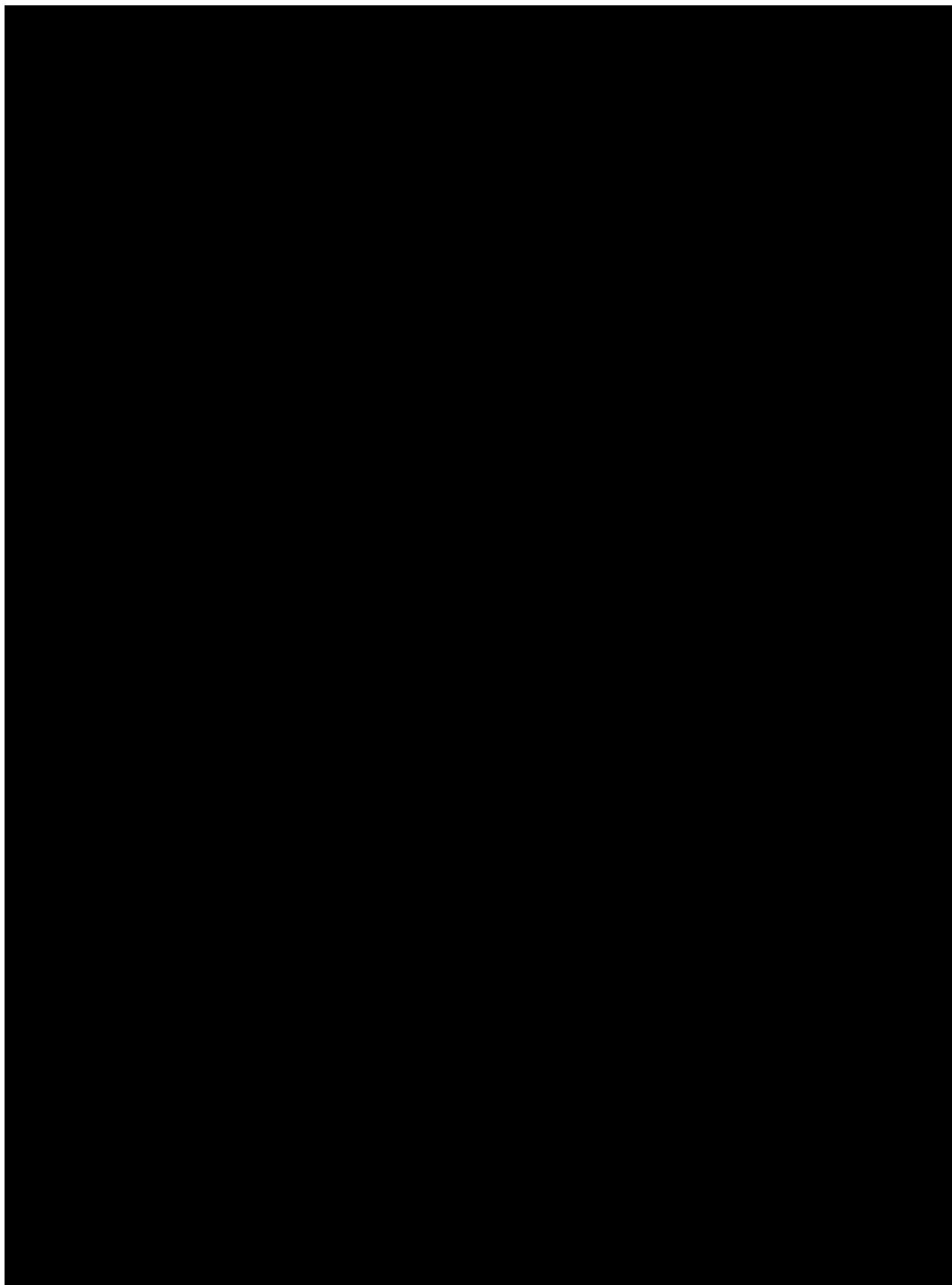
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted area]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



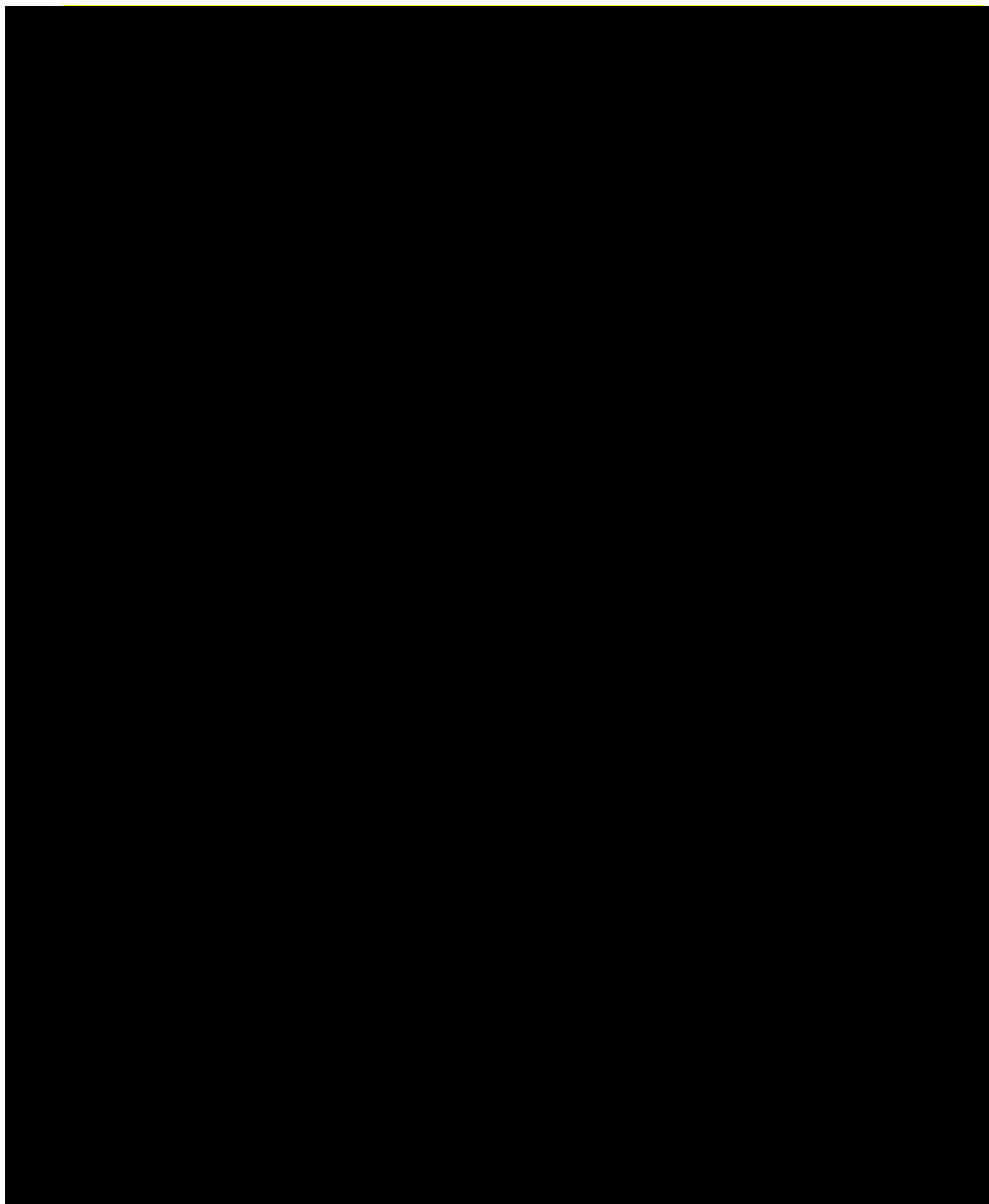
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]		
■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■	■	■
■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano innych niż badanie ToGA [45], [46], [47], [48], [49] oraz badania z Niemiec [50] i Japonii [51] źródeł informacji mogących posłużyć do walidacji niniejszego opracowania.

Przeprowadzono modelowanie, w ramach którego średnia liczba cykli zastosowania trastuzumabu wyniosła 10,38. Jest to wynik wysoce zgodny z dostępnymi informacjami badania ToGA (średnio 10 cykli) [45].

Uwzględniona w niniejszym opracowaniu i określona na podstawie wyników badania ToGA efektywność eksperymentalna zastosowania trastuzumabu w analizowanym wskazaniu potwierdzona została przez dostępne informacje dotyczące praktyki klinicznej jego zastosowania [50], [51].

Oznacza to, że wyniki niniejszego modelowania z wysokim prawdopodobieństwem odzwierciedlają warunki praktyki klinicznej.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Herceptin® w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

Oceniono adekwatność proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Populację docelową stanowią wyłącznie pacjenci z rakiem żołądka z przerzutami u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami FISH lub określaną jako IHC3+.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego lub informacje dostarczone przez Wnioskodawcę.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.

Dystrybucję pacjentów w poszczególnych stanach w danym cyklu określono na podstawie wyników modeli parametrycznych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z wnioskowanej populacji włączonych do badania klinicznego ToGA [49].

Dodatkowo uwzględniono przeżycie wolne od zaprzestania leczenia z powodów innych niż progresja lub zgon przed progresją. Skumulowane ryzyko wspomnianych zdarzeń wykorzystano do dopasowania modelu Weibull'a, którego parametry określono z wykorzystaniem metody iteracyjnej.

Nadzorowano czas od wystąpienia progresji w celu precyzyjnej oceny zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów, u których obserwowano progresję choroby po zastosowaniu jednej z porównywanych opcji terapeutycznych.

Wnioskowana technologia okazała się droższa, ale bardziej efektywna niż zastosowanie opcjonalnej technologii refundowanej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności oraz współczynnika kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne przekraczała przyjęty w opracowaniu próg opłacalności niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.3.

Rak żołądka jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Rocznie z powodu tego nowotworu umiera na świecie około 1 miliona ludzi. Rak żołądka jest zazwyczaj rozpoznawany w stadium zaawansowanym, ponieważ we wczesnym okresie zwykle nie powoduje objawów. W związku z późnym rozpoznawaniem tego nowotworu, rokowania w raku żołądka są złe. Przeżycia 5-letnie w Polsce obserwowane są u jedynie 9% chorych (w Europie u 21%) [106]. Standardem terapeutycznym

8. WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 14 czerwca 2013).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 14 czerwca 2013).
- [27] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2013 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: 14 czerwca 2013).
- [28] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [29] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [30] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 14 czerwca 2013).
- [31] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.
- [32] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [33] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. M.P. 2012 nr 0 poz. 836.
- [36] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013 May 15. [Epub ahead of print]. DOI 10.1007/s40273-013-0064-3.
- [37] Komunikat DGL z 28.05.2013 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 14 czerwca 2013).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. (Dz.Ur.13.17).
- [40] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa analiza problemu decyzyjnego pod tytułem "Herceptin® (trastuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu chorych z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej". Kraków, czerwiec 2013 rok.
- [41] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa analiza kliniczna pod tytułem "Analiza kliniczna dla zastosowania produktu leczniczego Herceptin® w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracyłem i cisplatyną w porównaniu do zastosowania schematu PELF lub DCF w leczeniu chorych na HER2 dodatniego gruczolakoraka żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsianej". Kraków, czerwiec 2013 rok.

- [42] Ustawa 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.
- [43] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 13 listopada 2012 roku w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://aotm.gov.pl/index.php?id=677> (ostatni dostęp: 14 czerwca 2013).
- [44] Charakterystyka produktu leczniczego. Herceptin®. http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf (14 czerwca 2013 roku).
- [45] Clinical Study Report – BO18255 – Follow-Up Report. An open-label randomized multicentre Phase III study of trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. Report No. 1038382, July 2010. [Materiały dostarczone przez Zamawiającego; *date on file*].
- [46] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Technical Document Herceptin® Cost-Utility Model in 1st line treatment for patients with HER2 positive advanced gastric cancer - IHC2+/FISH+ & IHC3+ subgroup – revised model. GHEP Basel, Switzerland July 29th, 2009 revised: November 19th, 2009. [Materiały dostarczone przez Zamawiającego; *date on file*].
- [47] Chung HC, Bang Y, Van Cutsem E i wsp. (Q)-TWIST analysis of trastuzumab plus fluoropyrimidine/cisplatin (T-XP/FP) versus XP/FP alone as first-line therapy for advanced HER2-positive gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:7s, (suppl. abstr 4048).
- [48] Satoh T, Leon J, Lopez RI i wsp. Quality of life results from a phase III trial of trastuzumab plus chemotherapy in first-line HER2-positive advanced gastric and GE junction cancer. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium.
- [49] Cost-effectiveness Model of Trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus a fluoropyrimidine and cisplatin alone as first line therapy in patients with HER2 positive advanced gastric cancer. Subgroup: Metastatic IHC 3+ and IHC2+/FISH+ Patients. [Materiały dostarczone przez Zamawiającego; *date on file*].
- [50] Hegewisch-Becker S, Moorahrend E, Kröning H i wsp. Trastuzumab (TRA) in combination with different first-line chemotherapies for treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (MGC): Findings from the German noninterventional observational study HerMES. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: (suppl. abstr 4065).
- [51] Shitara K, Yatabe Y, Sugano M i wsp. Survival of patients with HER2-positive gastric cancer with introduction of trastuzumab. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (suppl 4. abstr 128).
- [52] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. London 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13275/51681/51681.pdf>.
- [53] Spackman E, Rice S, Norman G, Suh DC, Eastwood A, Palmer S. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer : a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013 Mar;31(3):185-94. doi: 10.1007/s40273-013-0023-z.
- [54] CRD and CHE Technology Assessment Group. Trastuzumab for the treatment of HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2234.pdf>.
- [55] Chabot I, LeLorier J, Blackstein ME. The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: the example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(7):972-7. doi: 10.1016/j.ejca.2008.02.041. Epub 2008 Mar 26.
- [56] Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG). The clinical and cost-effectiveness of sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: a critique of the submission from Pfizer. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1775.pdf>.
- [57] Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care*. 2000 Jun;38(6):583-637.
- [58] Xie F, O'Reilly D, Ferrusi IL, Blackhouse G, Bowen JM, Tarride JE, Goeree R. Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: comparing *Helicobacter pylori* screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada. *J Am Coll Radiol*. 2009 May;6(5):317-23. doi: 10.1016/j.jacr.2009.01.022.

- [59] Curran D, Pozzo C, Zaluski J, Dank M, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, Wenczl M, Goker E, Bugat R. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res.* 2009 Sep;18(7):853-61. doi: 10.1007/s11136-009-9493-z. Epub 2009 Jul 1.
- [60] Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics.* 2013 Apr;31(4):277-88. doi: 10.1007/s40273-013-0033-x
- [61] Wysokiński M, Fidecki W, Korzeniowska M, Wrońska I. Jakość życia pacjentów w podeszłym wieku z nowotworem przewodu pokarmowego hospitalizowanych w oddziale chirurgii ogólnej. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne* 2012; 2:72-77.
- [62] Wu B, Ye M, Chen H, Shen JF. Costs of trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: an economic evaluation in the Chinese context. *Clin Ther.* 2012 Feb;34(2):468-79. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.01.012.
- [63] Shirowa T, Fukuda T, Shimozuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. *Br J Cancer.* 2011 Oct 25;105(9):1273-8. doi: 10.1038/bjc.2011.390. Epub 2011 Sep 29.
- [64] Collins IM, King F, O'Byrne K. Cost impact of trastuzumab prescribing in the treatment of advanced Her2 positive gastric cancer in Ireland. *Ir J Med Sci.* 2012 Sep;181(3):451-2. doi: 10.1007/s11845-011-0772-7. Epub 2011 Oct 20.
- [65] Edward H. Livingston and Scott Lee. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E586-E591, 2001.
- [66] Clinical Study Report – BO18255 – An open-label randomized multicentre Phase III study of trastuzumab in combination with a fluoropyrimidine and cisplatin versus chemotherapy alone as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. Report No. 1032349, August 2009. [Materiały dostarczone przez Zamawiającego; *date on file*].
- [67] Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-Smith A, Raftery J, et al. Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9(25).
- [68] Glimelius B, Hoffman K, Graf W, et al. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Annals of Oncology* 6: 267-274, 1995.
- [69] Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Med Care.* 1998 Jun;36(6):778-92.
- [70] Hiroyuki Sakamaki, Shunya Ikeda, Shuichi Yajima, Naoki Ikegami, Katsumi Tanaka, Hisanori Shimizu and Jun-ichiro Murayama Cost-Utility Analysis of the Oral Fluoropyrimidine S-1 Versus Conventional Intravenous Chemotherapy in Advanced or Recurrent Gastric Cancer. *The Open Health Services and Policy Journal*, 2009, 2, 26-33.
- [71] Zhou L, Guan P, Sun LP, He QC, Yuan Y, Zhou BS. Health economic assessment for screening of gastric cancer in a high risk population in northeastern china. *Chin J Cancer Res.* 2011 Mar;23(1):21-4. doi: 10.1007/s11670-011-0021-7.
- [72] Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Awad L, Van Cutsem E; V-325 Study Group. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3210-6.
- [73] Trastuzumab, powder for I.V. infusion, 60 mg and 150 mg, Herceptin® Public Summary Document November 2012 PBAC Meeting. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/trastuzumab.pdf>.
- [74] Trastuzumab, powder for I.V. infusion, 60 mg and 150 mg, Herceptin® Draft Public Summary Document July 2011 PBAC Meeting. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/746330335CD72E61CA25793C000FCA41/\\$File/Trastuzumab%20HERCEPTIN%20Roche%20PSD%206-9%202011-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/746330335CD72E61CA25793C000FCA41/$File/Trastuzumab%20HERCEPTIN%20Roche%20PSD%206-9%202011-07%20FINAL.pdf).

- [75] trastuzumab (Herceptin) Resubmission SMC Drug ID: 623/10. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trastuzumab_Herceptin_RESUBMISSION_JANUARY_2011_for_website.pdf.
- [76] trastuzumab (Herceptin) Resubmission SMC Drug ID: 623/10. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/trastuzumab_Herceptin_FINAL_July_2010_amended_04_Aug_2010.pdf.
- [77] Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005 Jan 8-14;365(9454):176-86.
- [78] Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, Gutnikov SA, Warlow CP. Treating individuals 3: from subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet*. 2005 Jan 15-21;365(9455):256-65.
- [79] Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. (Załącznik nr 1e do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ).
- [80] Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. (Załącznik nr 1j do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ).
- [81] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 r. (Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.).
- [82] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 r. (Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.).
- [83] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. (Załącznik nr 1g do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ).
- [84] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.
- [85] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.
- [86] Katalog do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. (Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 72/2011/DSOZ).
- [87] Katalog radioterapii. Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. (Załącznik nr 1d do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ).
- [88] Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r.
- [89] Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/>.
- [90] 5-Year Relative Survival (Percent) 2001-2007c by Stage at Diagnosis - Cancer of the Stomach (Invasive); http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/browse_csr.php?section=24&page=sect_24_table.08.html.
- [91] United States Cancer Prevalence Estimates - Cancer of the Stomach (Invasive); http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/browse_csr.php?section=24&page=sect_24_table.21.html.
- [92] Rekomendacja Prezesa AOTM nr 83/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”.
- [93] Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne”, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- [94] Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r. Opublikowane na www.nfz.gov.pl.
- [95] Sprawozdanie z działalność NFZ za 2010 r. Warszawa, czerwiec 2011.; Opublikowane na www.nfz.gov.pl.

- [96] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [97] Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67–128 z późn. zm. tj. Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [98] Komunikat DGL z 15 marca 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r., www.nfz.gov.pl.
- [99] Komunikat DGL z 27 marca 2013 roku. Wstępne wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wstępne wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r., www.nfz.gov.pl.
- [100] Rekomendacja nr 25/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem (zlecenie AOTM 112/2012). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/112/REK/RP_25_2013_Adcirca.pdf.
- [101] Raport AOTM ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Herceptin w leczeniu raka żołądka. Raport nr AOTM-OT-431-1. Warszawa, listopad 2011 roku; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-100-2011-rak_zoladka/OT_431-1.pdf.
- [102] Zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [103] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla wnioskowanej technologii. Kraków, czerwiec 2013 rok.
- [104] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [105] Tabela kursów nr 107/A/NBP/2013 z dnia 2013-06-05, <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>.
- [106] Muszyński J, Jastrzębski D. Rak żołądka. Choroby cywilizacyjne, Nowa Klinika 2005; Vol 12, No 9-10.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Wartość względnej intensywności dawki zastosowanych substancji czynnych (RDI) [45].	17
Tabela 2. Zakres proponowanego programu lekowego	20
Tabela 3. Opis komponentów schematu modelu decyzyjnego.	28
Tabela 4. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 12.06.2013).	38
Tabela 5. Metodologia i wyniki badań włączonych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego jakości życia.	41
Tabela 6. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [27].	50
Tabela 7. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [79]-[88]	51
Tabela 8. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [39].	52
Tabela 9. Uwzględnione w opracowaniu ceny Herceptin®: wariant bez RSS.	53
Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu ceny Herceptin®: wariant z RSS.	54
Tabela 11. Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład chemioterapii [37], [39].	55
Tabela 12. Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem leku (na podstawie wyników badania ankietowego).	56
Tabela 13. Dodatkowy koszt świadczeń diagnostycznych rozliczany wśród pacjentów z analizowanej populacji.	57
Tabela 14. Schematy chemioterapii stosowane po progresji choroby w analizowanej populacji.	58
Tabela 15. Dawkowanie schematów chemioterapii stosowanych po progresji choroby oraz liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem leku.	59
Tabela 16. Koszt terapii działań niepożądanych.	62
Tabela 17. Scenariusze analizy wielokierunkowej.	64
Tabela 18. Parametry modelowania.	66
Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji; bez RSS.	78
Tabela 20. Progowe ceny zbytu netto o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [34] określone dla analizy podstawowej.	79
Tabela 21. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji; z RSS.	82
Tabela 22. Progowe ceny zbytu netto o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [34] określone dla analizy podstawowej.	83
Tabela 23. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora; bez RSS.	90
Tabela 24. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora; z RSS.	93
Tabela 25. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 14.06.2013).	100
Tabela 26. Wyniki przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych.	103
Tabela 27. Analiza SWOT.	111
Tabela 28. Respondenci badania kwestionariuszowego.	122
Tabela 29. Kwestionariusz wykorzystany w ramach badania – część 1.	123
Tabela 30. Kwestionariusz wykorzystany w ramach badania – część 2.	124

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu decyzyjnego. * Stan uwzględniający pacjentów w trakcie leczenia lub po zaprzestaniu leczenia z powodów innych niż progresja i zgon przed progresją. $n=12$	27
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	40
Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	102
Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.	131
Wykres 1. Ocena dopasowania modelu przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji.	34
Wykres 2. Ocena dopasowania modelu przeżycia wolnego od progresji pacjentów z analizowanej populacji.	34
Wykres 3. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego; bez RSS.....	90
Wykres 4. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; bez RSS.	91
Wykres 5. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika publicznego; bez RSS.	91
Wykres 6. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; bez RSS.	92
Wykres 7. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego; z RSS.	93
Wykres 8. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; z RSS.	94
Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika publicznego; z RSS.....	94
Wykres 10. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne; z RSS.....	95

12. ANEKS

12.1. METODY PRZEPROWADZENIE I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 4 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem: informacji uzyskanych od Wnioskodawcy (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu stosowania trastuzumabu), własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi, polecenia przez ekspertów innych specjalności.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

[Redacted content]

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

W arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych łącznie z dodatkowymi informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych.

Badanie ankietowe składało się z dwóch etapów, przeprowadzonych przed ostatecznym wyborem komparatorów i przed zakończeniem przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] (badanie kwestionariuszowe przeprowadzono dla szerszego zakresu informacji niż wykorzystano w opracowaniu).

Poniżej przedstawiono ankiety wykorzystaną w badaniu kwestionariuszowym.

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

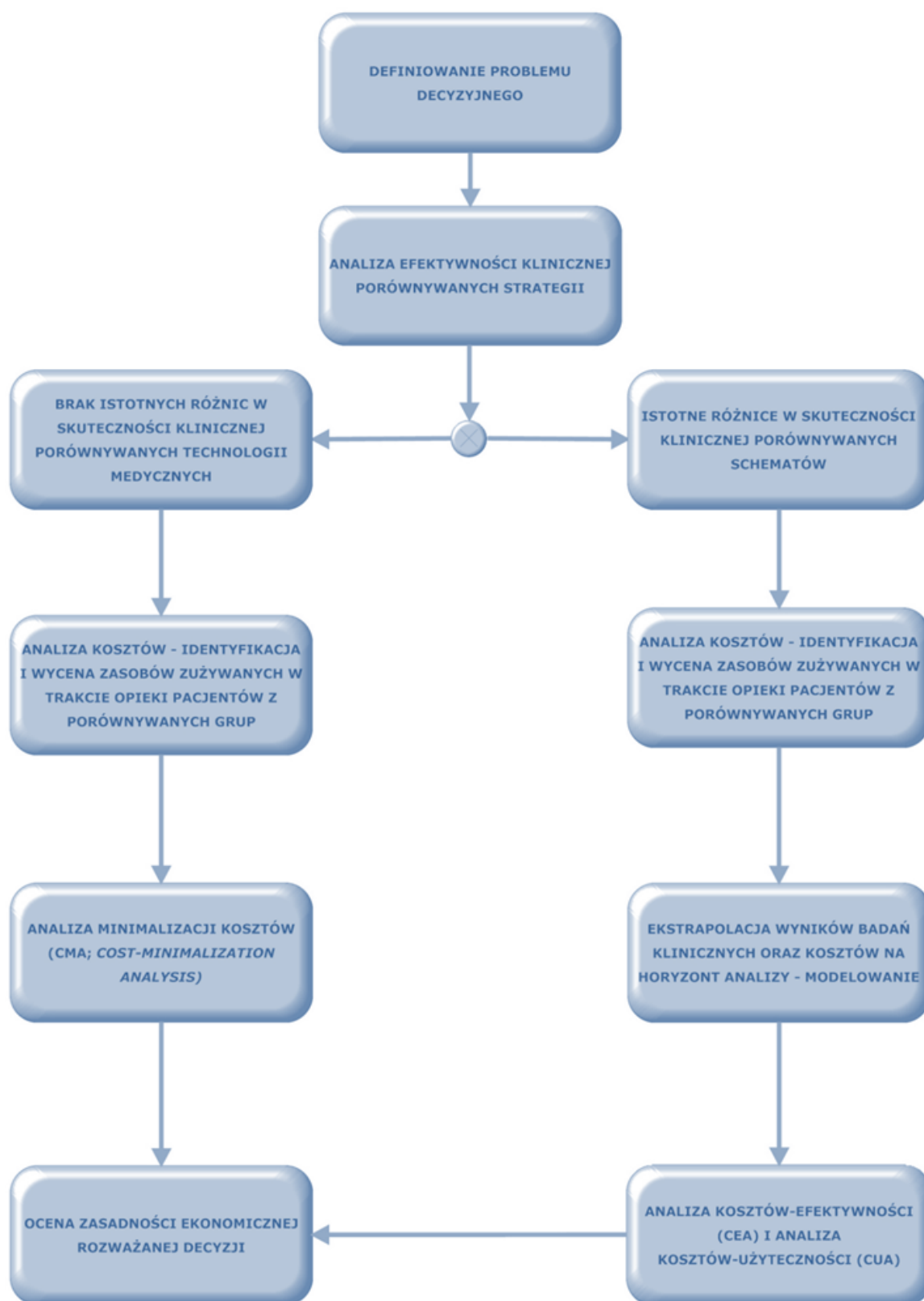
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

Przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.

12.2.1. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji) [3].

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [29] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [42] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [35], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 w Polsce określony został na kwotę 33 181 PLN, obowiązująca do 31.11.2013 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 105 801 PLN (3 x 35 267 PLN) [43].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 35 267 PLN [3].

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie (QALYG>0) oraz ICUR < 3 x 35 267 (105 801 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie (QALYG<0) oraz ICUR > 3 x 35 267 (105 801 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Takie podejście ma tę przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora [22].

12.2.2. ANALIZA WARTOŚCI UZYSKANYCH INFORMACJI

Na podstawie wartości uzyskanych informacji I rzędu dokonano wyboru optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu i określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej (ang. *expected value of perfect information*; EVPI) współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 105 801 PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu.

Wartość obliczono ze wzoru:

$$EVPI = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\max(NMB_{i,n}) - NMB_n^{i=1}),$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość pełnej informacji wyboru strategii 1 ($i=1$),

N – liczba etapów symulacji,

i – numer strategii,

$NMB_n^{i=1}$ - współczynnik korzyści monetarnej netto n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1 ($i=1$),

$\max(NMB_{i,n})$ - maksymalna wartość NMB n-tego etapu symulacji (dla $i=1$ lub $i=2$)

Wartość parametru EVPI określa średnią utraconą korzyść monetarną wynikającą z wyboru jednej z porównywanych strategii [15], [18], [19].

EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór. Im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. Inaczej parametr określa koszt, który decydent musi ponieść w celu wyeliminowania niepewności podjętej decyzji [15], [18], [19].

Przykład: wartość EVPI dla ocenianej strategii równa 200 PLN oznacza, że wybór ocenianej strategii zamiast komparatora wiąże się z utratą korzyści finansowej w wysokości 200 PLN (płatnik musi ponieść koszt 200 PLN za zdarzenie, że wybór ocenianej strategii jako optymalnej jest poprawny).

12.2.3. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.