





**Wismodegib (Erivedge®)
w leczeniu zaawansowanego raka
podstawnokomórkowego
- analiza ekonomiczna**



Instytut Arcana Sp. z o. o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

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

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA EKONOMICZNA WISMODEGIBU W LECZENIU LOKALNIE ZAAWANSOWANEGO ORAZ PRZERZUTOWEGO RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO	12
4.1. Metodyka	12
4.1.1. Cel analizy	12
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	12
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	15
4.1.4. Perspektywa	15
4.1.5. Horyzont czasowy	15
4.1.6. Dyskontowanie	16
4.1.7. Technika analityczna	16
4.2. Model decyzyjny	18
4.2.1. Opis modelu	18
4.2.2. Założenia modelu	20
4.2.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	22
4.2.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów	23
4.2.4.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erivedge®	26
4.2.4.2. Koszty wismodegibu	26
4.2.4.3. Proponowany instrument podziału ryzyka	28
4.2.4.4. Koszt podania wismodegibu	30
4.2.4.5. Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	30
4.2.4.6. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	41
4.2.4.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	49
4.2.5. Parametry modelu	54
4.2.5.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	54
4.2.5.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń	54
4.2.5.3. Współczynnik <i>compliance</i>	61
4.2.5.4. Użyteczności	61
4.2.5.5. Zestawienie parametrów modelu	64
4.2.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	65
4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji	69
4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność	70
4.4.1. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS	71
4.4.2. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS	72

4.4.3.	Analiza wrażliwości	74
4.4.3.1.	Wyniki prostej analizy wrażliwości jednokierunkowej lub wielokierunkowej z uwzględnieniem RSS	74
4.4.3.2.	Wyniki prostej analizy wrażliwości jednokierunkowej lub wielokierunkowej bez uwzględnienia RSS.....	82
4.5.	Przegląd analiz ekonomicznych	90
4.6.	Ograniczenia analizy	91
4.7.	Dyskusja i wnioski.....	93
5.	ZAŁĄCZNIK.....	98
5.1.	Opis wnioskowanego programu lekowego	98
5.2.	Wyniki walidacji wewnętrznej	100
5.3.	Opinia ekspertów medycznych w zakresie praktyki klinicznej u chorych z rakiem podstawnokomórkowym (mBCC, laBCC)	104
5.4.	Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana Meiera (w oparciu o materiały dostarczone przez Wnioskodawcę).....	106
5.5.	Powierzchnia ciała.....	110
5.6.	Ceny leków uwzględnionych w analizie	111
5.7.	Prawdopodobieństwo zgonu według Tablic trwania życia 2013 (GUS)	115
5.8.	Analiza wrażliwości – dodatkowe kalkulacje	116
5.8.1.	Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym – analiza wrażliwości.....	116
5.8.2.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości.....	117
5.8.3.	Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – analiza wrażliwości.....	119
5.8.4.	Przeżycie całkowite w ramieniu komparatora w populacji laBCC.....	121
5.9.	Strategia wyszukiwania użyteczności.....	122
5.9.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności	124
5.10.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	125
5.10.1.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	126
5.10.2.	Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	127
5.11.	Wyniki analizy podstawowej oraz wrażliwości w odniesieniu do współczynników koszt/efekt (CUR).....	128
6.	SPIS TABEL	143
7.	SPIS WYKRESÓW	147
8.	SPIS RYSUNKÓW	148
9.	PIŚMIENNICTWO	149

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza powstała przy współpracy z następującymi ośrodkami leczniczymi, w których zostało przeprowadzone badanie ankietowe (zobacz załącznik 5.1, str. 98):

Imię i nazwisko ankietera	Ośrodek badawczy
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 18 maj 2015 r.

Dane kontaktowe:

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

2. INDEKS SKRÓTÓW

aBCC	zaawansowany rak podstawnokomórkowy (ang. <i>advanced basal cell carcinoma</i>)
AE	działanie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
BCC	rak podstawnokomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma</i>)
CEA	analiza koszty-efektywność (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CR	odpowiedź całkowita
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów (ang. <i>defined daily dose</i>)
dmBCC	objawowy rak podstawnokomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma</i>) z przerzutami odległymi (ang. <i>istant metastases</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INV	ocena przeprowadzona przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (ang. <i>investigator assessment</i>)
IRF	ocena przeprowadzona przez niezależny panel ekspertów (ang. <i>independent review facility</i>)
laBCC	miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
mBCC	rak podstawnokomórkowy z przerzutami (ang. <i>metastatic basal cel carcinoma</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MZ	Minister Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PD	progresja choroby
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	choroba stabilna
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
QALYG	zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year gained</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności zastosowania wismodegibu (produkt leczniczy Erivedge®), w ramach wnioskowanego programu lekowego „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)” z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjenta. Wnioskowany program obejmuje wąską grupę chorych na miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego lub objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi, u których możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii zostały wyczerpane lub metody te są przeciwwskazane. W przypadku

pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnokomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnokomórkowego. Aktualna praktyka kliniczna nie obejmuje jakiegokolwiek terapii o wykazanej skuteczności w leczeniu docelowej grupy chorych. Z tego względu w modelu ekonomicznym po stronie komparatora uwzględniono zróżnicowane interwencje o charakterze leczenia wspomagającego i paliatywnego, określone łącznym mianem „zindywidualizowanej terapii paliatywnej”.

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

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populację analizy zdefiniowano zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego, tj. jako dorosłych pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka podstawno-komórkowego (laBCC – *locally-advanced basal cell carcinoma*) lub objawowego raka podstawno-komórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC – BCC, *distant metastases*), niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii (nowotwór nieoperacyjny lub przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz progresja po radioterapii lub radioterapia przeciwwskazana). W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnokomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnokomórkowego.

Ocenianą interwencję zdefiniowano zgodnie z opisem wnioskowanego programu, jako leczenie wismodegibem, podawanym doustnie w dawce 150 mg, stosowanym do czasu określonych

w programie kryteriów wyłączenia, w tym progresji choroby lub nadmiernej toksyczności.

Komparator zdefiniowano jako zindywidualizowane leczenie paliatywne, u większości chorych obejmujące uśmierzenie bólu i leczenie ran (leczenie wspomagające) a także – w części przypadków – chemioterapię z udziałem pochodnej platyny, terapię fotodynamiczną i leczenie miejscowe.

W oparciu o wyniki analizy klinicznej, wskazującej na dodatkową korzyść z zastosowania wismodegibu w porównaniu z aktualną praktyką – leczeniem paliatywnym, analizę ekonomiczną wykonano w modelu kosztów-użyteczności. Opracowano 3-stanowy model Markowa, z tygodniowymi cyklami, w którym modelowano efekty i koszty porównywanych strategii postępowania w horyzoncie dożywnym. Łączny wynik zdrowotny wyrażono w latach życia skorygowanych o jakość (QALYs). Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego QALY przy zastosowaniu leczenia z udziałem wismodegibu zamiast leczenia paliatywnego. Poszczególnym stanom modelu przypisano wagi użyteczności, określone na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa. Wyniki

przedstawiono, zgodnie z obowiązującymi przepisami, w wersji uwzględniającej oraz nieuwzględniającej proponowany mechanizm dzielenia ryzyka (RSS).

Dane o skuteczności wismodegibu zaczerpnięto z badania klinicznego ERIVANCE, zidentyfikowanego w analizie klinicznej jako najlepsze źródło danych. W modelu wykorzystano dane z poziomu pacjenta z datą odcięcia maj 2013, dostarczone przez Wnioskodawcę. Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazały na brak wiarygodnych prospektywnych badań klinicznych dla wybranego komparatora. W związku z tym dane dotyczące wyników zdrowotnych chorych poddawanych zindywidualizowanemu leczeniu paliatywnemu zaczerpnięto z badań niższej jakości, stanowiących jednocześnie najwyższy dostępny poziom dowodów naukowych dla poszukiwanych parametrów modelu.

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty wismodegibu, diagnostyki w programie lekowym i leczenia działań

niepożądanych, zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – leków i wyrobów medycznych oraz monitorowania). Wyceny dokonano w oparciu o polskie taryfikatory, aktualne na dzień złożenia wniosku o refundację produktu leczniczego Erivedge®. W ocenie kosztów przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

Zużycie zasobów oceniono w oparciu o opinie ekspertów medycznych w dziedzinie onkologii, chirurgii i dermatologii, zebranych w formie ankiety oraz w drodze bezpośrednich konsultacji.

Stabilność otrzymanych wyników testowano w ramach prostej analizy wrażliwości.

Jako próg opłacalności zgodnie z art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przyjęto wartość 119 577 PLN/QALYG.

Wyniki analizy

Efektywność kosztów w populacji u chorych z rozpoznaniem IaBCC

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym zastosowanie wismodegibu generuje koszty w wysokości [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS oraz [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS, natomiast koszty w ramieniu komparatora (zindywidualizowane leczenie paliatywne) wynoszą 1 553 PLN / 3 393 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej.

W przeliczeniu na jednego pacjenta z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym w przypadku zastosowania wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 6,714 QALY i 3,381 QALY, co oznacza, że zastosowanie wismodegibu zamiast leczenia paliatywnego pozwala na uzyskanie **dotychczasowej korzyści zdrowotnej w postaci 3,333 QALYG** przy założeniu dożywotnego horyzontu czasowego.

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych

z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym pokazują, że wismodegib jest strategią droższą, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym a dodatkowy koszt ponoszony przez płatnika jest niższy od trzykrotności PKB *per capita*, zatem **spełnia ustawowe kryterium opłacalności**. Koszt uzyskania dodatkowego QALY uzyskanego dzięki zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi odpowiednio [REDAKTOWANO]

z perspektywy NFZ/wspólnej, tym samym nie przekracza ustawowego progu opłacalności terapii w wysokości 119 577 PLN/QALYG.

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym pokazują, że wismodegib jest strategią droższą, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym a dodatkowy koszt ponoszony przez płatnika jest niższy od trzykrotności PKB *per capita*, zatem **spełnia ustawowe kryterium opłacalności**. Z przeprowadzonej analizy wynika, że

koszt zyskania dodatkowego QALY uzyskanego dzięki zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej.

Efektywność kosztów w populacji u chorych z rozpoznaniem dmBCC

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z objawowym rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami odległymi zastosowanie wismodegibu generuje koszty w wysokości [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS, natomiast koszty w ramieniu komparatora (zindywidualizowane leczenie paliatywne) wynoszą 848 PLN / 2 028 PLN z perspektywy NFZ/wspólnej.

W przeliczeniu na jednego pacjenta z objawowym rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami odległymi w przypadku zastosowania wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 2,999 QALY i 1,213 QALY, co oznacza, że zastosowanie wismodegibu zamiast leczenia paliatywnego **pozwała na uzyskanie dodatkowej korzyści zdrowotnej w postaci 1,786 QALYG** przy założeniu dożywotnego horyzontu czasowego.

Wnioski końcowe

Wnioskowany program lekowy „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego (ICD-10 C44)” pozwoli na objęcie opieką grupę chorych na zaawansowaną chorobę, związaną nie tylko ze złym rokowaniem ale również, z powodu specyfiki obrazu klinicznego (rany, owrzodzenia i deformacje występujące często w obrębie głowy i szyi) niosącą dodatkowe cierpienie spowodowane społeczną izolacją. Wismodegib będzie stosowany jako ostatnia linia leczenia, tj. u chorych, u których nie ma możliwości zastosowania metod uznawanych za standard terapii – leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

Wismodegib jest pierwszą terapią zarejestrowaną w tym wskazaniu. Obecnie polscy chorzy mogą liczyć jedynie na leczenie o charakterze wspomagającym

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z objawowym rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami odległymi pokazują, że wismodegib jest strategią droższą, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym, a dodatkowy koszt ponoszony przez płatnika jest niższy od trzykrotności PKB *per capita*, zatem **spełnia ustawowe kryterium opłacalności**. Koszt zyskania dodatkowego QALY uzyskanego dzięki zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej, tym samym nie przekracza ustawowego progu opłacalności terapii w wysokości 119 577 PLN/QALYG.

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z objawowym rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami odległymi pokazują, że wismodegib jest strategią droższą, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego QALY uzyskanego dzięki zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej.

a w wybranych przypadkach podejmuje się próby stosowania terapii o niewykazanej w tej grupie chorych skuteczności i bezpieczeństwie, np. chemioterapii z udziałem pochodnych platyny oraz terapii fotodynamicznej, czy też leczenia miejscowego (które zgodnie z warunkami rejestracji i rekomendacjami klinicznymi nie powinny być stosowane w BCC wysokiego ryzyka). Prospektywne badania kliniczne wykazały, że zastosowanie wismodegibu pozwala uzyskać długotrwałą remisję choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Refundacja wnioskowanego leku pozwoliłaby zatem na wypełnienie istotnej luki terapeutycznej (*unmet need*). Istotny jest również fakt, że efektywność kliniczna wismodegibu została już uznana przez europejskie i amerykańskie gremia naukowe (ESMO i NCCN), które rekomendują

stosowanie tego leku u chorych z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że w docelowej populacji chorych leczenie wismodegibem związane jest z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych w stosunku do aktualnej praktyki – leczenia paliatywnego – przekładających się na dodatkowe lata życia skorygowane jakością. Jednocześnie, dzięki proponowanemu mechanizmowi dzielenia ryzyka, koszt uzyskania dodatkowych wyników zdrowotnych w ramach wnioskowanego programu lekowego spełnia kryteria efektywności kosztów wyznaczonej ustawowym progiem $3 \times \text{PKB per capita}$. Zgodnie z wynikami analizy leczenie wismodegibem, przy proponowanym RSS, jest opłacalne w obu podgrupach pacjentów (laBCC i dmBCC), zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzony w ramach analizy problemu decyzyjnego w innych krajach europejskich oraz dane o finansowaniu tego leku w innych krajach wskazują, że zagraniczne instytucje, w tym agencje wydające rekomendacje w oparciu o efektywność kosztów terapii, rozpoznały wartość dodaną wismodegibu, jako leku stanowiącego odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Świadczy o tym zarówno pozytywny status refundacji leku Erivedge® w licznych krajach europejskich, jak również w USA i Kanadzie a także pozytywne rekomendacje refundacyjne takich instytucji, jak francuska HAS, kanadyjska pCODR i niemiecka G-BA. Rekomendując finansowanie wismodegibu w rozpatrywanym wskazaniu wskazywano przede wszystkim na korzyść kliniczną ze stosowania wismodegibu w postaci wysokich odsetków odpowiedzi na leczenie (z definicji niemożliwych do uzyskania w ramach leczenia paliatywnego), brak skutecznych opcji terapeutycznych dla rozpatrywanej grupy pacjentów oraz zgodność profilu korzyści i ryzyka ze stosowania wismodegibu z oczekiwaniami chorych. Irlandzka agencja NCPE wskazało ponadto na

istnienie istotnej, niezaspokojonej potrzeby klinicznej w zakresie terapii zaawansowanego BCC, w szczególności objawowego BCC z przerzutami odległymi oraz w stadium miejscowo zaawansowanym z ciężkimi okaleczeniami, jak również istotne ograniczenie danych naukowych dotyczących skuteczności terapii niezarejestrowanych (np. terapia fotodynamiczna – która uzyskała również negatywną rekomendację AOTM w leczeniu BCC), stosowanych obecnie u wybranych chorych poza leczeniem wspomagającym.

Głównym zastrzeżeniem NCPE wobec wismodegibu była konieczność obniżenia ceny do poziomu kosztowo-efektywnego. Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że w Polsce produkt leczniczy Erivedge® wnioskowany jest na warunkach bardzo korzystnych dla płatnika, umożliwiających racjonalne wydatkowanie środków publicznych. Już przy wnioskowanej cenie wyjściowej (bez RSS) leczenie wismodegibem jest opłacalne w subpopulacji z rakiem miejscowo zaawansowanym, stanowiących większość populacji programu. Ponadto proponowany mechanizm dzielenia ryzyka skutkuje ceną efektywną, przy której w obu subpopulacjach pacjentów (laBCC i dmBCC) dodatkowa korzyść zdrowotna uzyskiwana będzie przy kosztach nieprzekraczających ustawowego kryterium opłacalności w wysokości trzykrotności PKB per capita za zyskany QALY.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują zatem, że włączenie programu lekowego „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)” do wykazu świadczeń gwarantowanych pozwoli na uzyskanie znaczących korzyści zdrowotnych w populacji chorych obecnie pozbawionych leczenia o wykazanej skuteczności i bezpieczeństwie, przy racjonalnym koszcie dla płatnika, spełniającym ustawowe kryteria opłacalności terapii.

4. ANALIZA EKONOMICZNA WISMODEGIBU W LECZENIU LOKALNIE ZAAWANSOWANEGO ORAZ PRZERZUTOWEGO RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności zastosowania wismodegibu (produkt leczniczy Erivedge®), w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem:

- miejscowo zaawansowanego raka podstawnocomórkowego (laBCC – ang. *locally advanced basal cell carcinoma*),
- objawowego raka podstawnocomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC – ang. *metastatic basal cell carcinoma; distant metastasis*)

niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii (nowotwór nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana) w porównaniu do zindywidualizowanego leczenia paliatywnego. W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnocomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnocomórkowego

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

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania wismodegibu w leczeniu lokalnie zaawansowanego raka podstawnocomórkowego - laBCC oraz objawowego raka podstawnocomórkowego z przerzutami odległymi - dmBCC (niespełniających kryteriów leczenia chirurgicznego i radioterapii), u dorosłych w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym wykonano w ramach analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą kliniczną, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [12]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu laBCC oraz dmBCC.

Populacja (P)

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci, u których rozpoznano:

- miejscowo zaawansowanego raka podstawnocomórkowego,

- objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi

niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii (nowotwór nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana). W przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnokomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnokomórkowego. Powyższe kryteria są zgodne z opisem wnioskowanego programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 98).

Wybrana populacja docelowa określona w ramach wnioskowanego programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 98) jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt leczniczy Erivedge® [7]), przy czym w kryteriach kwalifikacji doprecyzowano charakterystykę chorych na objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami (mBCC, – ang. *metastatic basal cell carcinoma*), u których wymagana jest obecność przerzutów do narządów odległych oraz, podobnie jak w przypadku laBCC, brak możliwości poddania pacjenta leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii, oraz przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnokomórkowego.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest wismodegib (produkt leczniczy Erivedge®) w dawce 150 mg podawany raz na dobę w leczeniu laBCC lub dmBCC. Obecnie wismodegib nie jest finansowany ze środków publicznych przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach listy leków refundowanych oraz programów lekowych [19, 43].

Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię”. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [27].

Na podstawie przeprowadzonego w ramach analizy problemu decyzyjnego [11] przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, analiz urzędów rejestracji leków i agencji HTA oraz w oparciu o opinie polskich ekspertów, stwierdzono, że:

- Nie istnieje obecnie standardowa terapia chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego, u których wyczerpano możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, bądź u których te metody leczenia nie mogą być zastosowane z innych względów (przeciwwskazania);
- Jediną interwencją rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej jako skuteczną w rozpatrywanych przypadkach jest zastosowanie wismodegibu (oceniana interwencja – nie może stanowić komparatora);

- Populacja docelowa obejmuje rzadkie i wysoce zróżnicowane przypadki, w związku z czym postępowanie jest zindywidualizowane, a ze względu na brak skutecznych metod leczenia – podejmowane jest z założeniem paliatywnym;
- Oprócz typowych interwencji należących do *best supportive care* (łagodzenie bólu, leczenie ran, opieka psychologiczna) w pojedynczych przypadkach mogą być również podejmowane próby zastosowania:
 - metod leczenia zachowawczego, wg wytycznych wskazanego w leczeniu BCC niskiego ryzyka, takich jak leczenie miejscowe (kremy zawierające 5-fluorouracyl lub imikwimod) i terapia fotodynamiczna;
 - chemioterapii (schematy z udziałem pochodnych platyny) – pomimo braku dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność, z uwzględnieniem istotnych ograniczeń związanych z bezpieczeństwem stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, ze współistniejącą chorobowością lub w złym stanie ogólnym.
- Urzędy rejestracji leków odstąpiły od wskazywania aktywnego komparatora dla wismodegibu, ze względu na brak terapii dla analizowanego wskazania. Agencje HTA wskazywały głównie interwencje stosowane w ramach *best supportive care*, rzadziej – leczenie miejscowe i chemioterapię.
- Opinie polskich ekspertów klinicznych potwierdziły stosowanie u chorych z IaBCC i mBCC w Polsce (poza chirurgią i radioterapią) stosowane są interwencje wskazywane przez zagraniczne agencje HTA, urzędy rejestracji i wytyczne kliniczne, czyli leczenie wspomagające (w tym leczenie ran), leczenie miejscowe, terapia fotodynamiczna i chemioterapia.

W związku z powyższym za komparator, we wskazaniach określonych zapisami wnioskowanego programu zdrowotnego, tj. w leczeniu objawowego BCC z przerzutami do narządów odległych lub miejscowo zaawansowanego, jeżeli nowotwór jest nieoperacyjny lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego i radioterapii lub nastąpiła progresja po radioterapii, uznano **zindywidualizowane leczenie paliatywne**, obejmujące stosowanie (w monoterapii, sekwencyjnie lub w kombinacjach) zróżnicowanych interwencji bez założenia wyleczenia, w tym leczenia ran, uśmierzania bólu, opieki psychologicznej, leczenia miejscowego, terapii fotodynamicznej i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Zindywidualizowane leczenie paliatywne w większości obejmuje procedury refundowane ze środków publicznych.

Efekty zdrowotne (O)

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

Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia wismodegibem w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [27].

Wytyczne HTA [1] wymieniają trzy dopuszczalne strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

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

Niniejsza analiza koszty-użyteczność została poprzedzona wykonaną analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [12].

Jako próg opłacalności zgodnie z art.12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przyjęto wartość 119 577 PLN/QALY [29].

4.1.4. Perspektywa

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

4.1.5. Horyzont czasowy

W modelu przyjęto dożywni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych, zgodny z oczekiwanym dalszym czasem przeżycia chorych od momentu rozpoczęcia terapii. Przyjęcie horyzontu dożywniego uzasadnione jest przewlekłym charakterem choroby, jak również ocenianej interwencji i komparatora – leczenie wismodegibem prowadzone jest do progresji lub nieakceptowanej toksyczności, które będą występować w różnym czasie u poszczególnych chorych, a leczenie paliatywne powinno być prowadzone do śmierci pacjenta.

Długość horyzontu dożywniego wyznaczono na rok, w którym przeżycie całkowite w ramieniu wismodegibu spada poniżej 1%. Tym samym obliczenia w modelu przeprowadzono dla 25 lat obserwacji w populacji dmBCC oraz 37 lat w laBCC. Tym samym założono, że okres ten będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywniemu. Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową.

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 27]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [1]:

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

4.1.7. Technika analityczna

W celu oceny zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania odpowiadających im efektów klinicznych przeprowadzono – zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. – analizę kosztów użyteczności, w skład której wchodziły:

- analiza podstawowa, zawierająca:
 - wyszczególnienie założeń, na podstawie których opierał się model;
 - zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których przeprowadzono obliczenia;
 - zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*);
 - analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR);
 - analiza progowa, tj. wyznaczenie maksymalnej ceny zbytu netto, przy której ICUR nie przekracza progu opłacalności (119 577 PLN za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość);
- analiza wrażliwości, zawierająca:
 - deterministyczną analizę wrażliwości, przedstawiającą współczynniki ICUR oraz ceny progowe przy zakresie zmienności wartości parametrów wejściowych do modelu;
- przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wismodegibu;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia dla przebiegu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego.

Ponieważ dla porównania wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [29] (brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wismodegib z technologią alternatywną) analiza ekonomiczna zawiera:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (wismodegib) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (zindywidualizowane leczenie paliatywne), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (wismodegib), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w punkcie 2.

Wynikiem analizy ekonomicznej badającej opłacalność zastosowania wismodegibu w ramach programu lekowego w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym są inkrementalne współczynniki koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez wismodegib. W zapisie matematycznym wzór służący obliczeniu wartości ICUR przedstawia się następująco:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową oraz wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, oceniającą wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu na współczynnik ICUR.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie do modelu zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Wyniki walidacji wewnętrznej modelu ekonomicznego (perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS) przy testowanych wartościach parametrów przedstawiono w formie tabelarycznej w załączniku 5.2; str. 100.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających wyniki zdrowotne oraz koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (innych, niż uwzględniono w modelu).

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wismodegibu w leczeniu raka podstawnocomórkowego. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz kosztowych, których celem byłaby ocena opłacalności zastosowania wismodegibu. Strategię przeszukiwania baz danych zaprezentowano w rozdziale 4.5, str. 90.

Przyjęta technika analityczna jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [27] oraz z Wytycznymi HTA [1].

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia lokalnie zaawansowanego (laBCC) oraz przerzutowego raka podstawnokomórkowego (dmBCC) wismodegibem w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym sformułowano model Markowa. Analizę przeżycia dla ramienia komparatora przeprowadzono w taki sposób aby jak najlepiej odpowiadała populacji chorych stosujących zindywidualizowane leczenie paliatywne. W modelu uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w których mogą znaleźć się pacjenci.

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących finalnych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane lata życia skorygowane o jakość). Wykorzystano polskie dane kosztowe (zużycie zasobów, koszty jednostkowe, stopa dyskontowa), dane populacyjne (śmiertelność naturalna populacji polskiej) oraz obecną praktykę leczenia w Polsce (typ stosowanych procedur wchodzących w skład zindywidualizowanego leczenia paliatywnego). Zastosowanie modelu, w którym zintegrowano dane pochodzące z różnych źródeł było konieczne, z powodu braku bezpośrednich polskich danych kliniczno-ekonomicznych.

Strukturę drzewa decyzyjnego skonstruowano w oparciu o dane z zakończonego badania ERIVANCE [3] (dane z poziomu pacjenta z datą odcięcia maj 2013, tj. dla okresu obserwacji wynoszącego 30 miesięcy od *primary analysis*, gdzie czas obserwacji w *primary analysis* wyniósł 9-22 miesięcy) dostarczone przez Wnioskodawcę, dane o przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz opinie ekspertów medycznych. W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających zarówno polskiej praktyce klinicznej, jak i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

W modelu wyróżniono 3 stany zdrowotne: „przeżycie wolne od progresji choroby” (ang. *progression free survival, PFS*), „progresja choroby” (ang. *progression disease, PD*) i „zgon” (ang. *death*). Schemat modelu oraz możliwe przejścia pomiędzy stanami przedstawiono poniżej:

- ✓ Stan wyjściowy dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – progresja choroby, PD:

W tym stanie znajdują się pacjenci z laBCC oraz dmBCC w ramieniu komparatora. Ze względu na fakt, iż technologia opcjonalna ma charakter leczenia paliatywnego (brak skutecznych metod leczenia populacji docelowej) przyjęto, że zastosowanie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego nie wpłynie na zatrzymanie procesu chorobowego (uzyskanie stanu bez progresji choroby bądź spowolnienie progresji choroby). Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- „PD” – pozostanie w stanie „progresja choroby”,
- „zgon”.

✓ Stan wyjściowy dla wismodegibu – przeżycie wolne od progresji, PFS:

W tym stanie znajdują się pacjenci z laBCC oraz dmBCC rozpoczynający terapię produktem leczniczym Erivedge®. W kolejnym cyklu pacjenci mogą przejść do następujących stanów:

- „PFS” – chorzy mogą pozostać w stanie „przeżycie wolne od progresji choroby”,
- „PD” – w tym stanie znajduje się pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby,
- „zgon”.

✓ Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS:

W tym stanie znajdują się pacjenci z laBCC oraz dmBCC, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) lub choroba stabilna. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- „PFS” – brak progresji, pozostanie w stanie „przeżycie wolne od progresji choroby”,
- „PD” – wystąpienie progresji choroby,
- „zgon”.

✓ „Progresja choroby, PD”:

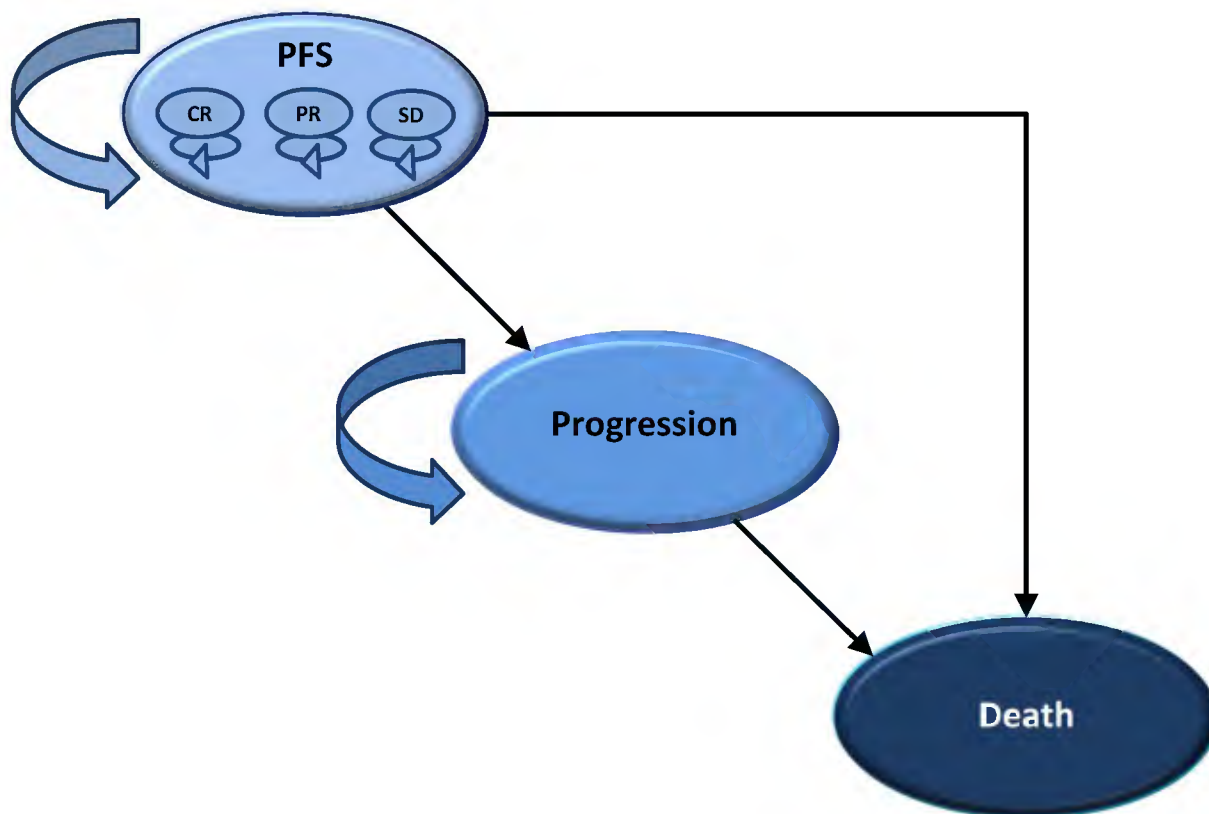
Pacjenci przechodzą do tego stanu po wystąpieniu progresji choroby. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- „PD” – pozostanie w stanie „progresja choroby”,
- „zgon”.

✓ „Zgon” – stan terminalny (absorbujący).

Strukturę opracowanego modelu Markowa przedstawiono na rycinie (Rysunek 1).

Rysunek 1
Struktura modelu Markowa



Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [27] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości (w arkuszu „*Model Inputs*”) oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

4.2.2. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie dożywotnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótszy horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy zgodny z dalszym oczekiwanym przeżyciem chorych (biorąc pod uwagę charakter choroby horyzont 37 lat dla laBCC oraz 25 lat dla dmBCC będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywotniemu). Długość pojedynczego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 1 tygodnia.

- Ze względu na przyjętą długość cyklu, tj. tygodniowy cykl, w kalkulacjach nie uwzględniono korekty połowy cyklu.
- Zmienne „wejściowe” do modelu określające płeć oraz wiek pacjenta zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym *ERIVANCE*, włączonym do analizy efektywności klinicznej [12].
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty terapii wismodegibem, koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.
- Zużycie leku przyjęto zgodnie z badaniem klinicznym *ERIVANCE* [3] włączonym do analizy efektywności klinicznej [12] oraz opisem wnioskowanego programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 98). Przyjęto, że terapia wismodegibem stosowana będzie do wystąpienia progresji choroby. W związku z powyższym w modelu założono przerwanie terapii wismodegibem w przypadku wystąpienia progresji choroby.
- Stanem wyjściowym w komparatora (zindywidualizowane leczenie paliatywne) jest stan „progresja choroby”. Ze względu na fakt, iż technologia opcjonalna ma charakter leczenia paliatywnego (brak skutecznych metod leczenia populacji docelowej) przyjęto, że zastosowanie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego nie wpłynie na zatrzymanie procesu chorobowego (uzyskanie stanu bez progresji choroby bądź spowolnienie progresji choroby), a jest ukierunkowane jedynie na poprawienie jakości życia nieuleczalnie chorych pacjentów.
- Stanem wyjściowym w ramieniu wismodegibu jest stan „PFS”. Pacjentów ze stanu „PFS” rozumiano, jako osoby, u których nie nastąpiła progresja choroby lub zgon. Ponadto pacjenci ze stanu „PFS” w każdym cyklu modelu narażeni są na ryzyko progresji choroby.
- Prawdopodobieństwa przejść ze stanu „PFS” do stanu „PD” oraz do stanu „zgon” dla ocenianej interwencji oszacowano na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* z badania *ERIVANCE* z datą odcięcia maj 2013 [3], określających przeżycie pacjentów bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Następnie przyjęto, że najlepiej dopasowana krzywa parametryczna obrazująca przeżycie bez progresji/przeżycie całkowite posłuży wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia w analizowanych grupach pacjentów w horyzoncie dożywoć. W analizie podstawowej przyjęto ocenę wystąpienia progresji choroby dokonaną przez niezależny komitet oceniający (założenie konserwatywne). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym PFS wyznaczono na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę pochodzące z analizy krzywych *Kapłana-Meiera* z badania *ERIVANCE*. Dane źródłowe znajdują się w modelach ekonomicznych w arkuszach: „*Parametric-KM Plot*”, „*KM PFS*”, „*KM OS*”, „*PFS Parameters (IRF)*”, „*PFS Parameters (INV)*”, „*OS Parameters*”, „*OS Parameters Komp*”.
- Przeżycie całkowite w ramieniu komparatora dla populacji dmBCC oszacowano na podstawie krzywej *Kapłana-Meiera* wyznaczonej dla wybranej grupy chorych (najlepiej odpowiadającej kryteriom populacji docelowej dmBCC – szczególnie zobacz 4.2.5.2) z badania *McCusker*

2014 [16]. Przyjęto, że najlepiej dopasowana krzywa parametryczna obrazująca przeżycie całkowite posłuży wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia w analizowanych grupach pacjentów w horyzoncie dożywotnim.

- Z uwagi na ograniczony dostęp dowodów naukowych dla populacji z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym w wyznaczeniu przeżycia całkowitego w grupie komparatora wskazanej populacji (laBCC) posłużono się wynikiem serii badań ankietowych przeprowadzonych wśród panelu ekspertów medycznych – tzw. metoda delficka (ang. *Delphi-panel survey*) – przedstawionym w pracy *Mikudina 2014* [17].
- Ostatecznie do określenia prawdopodobieństwa zgonu wybierano wartość większą z ryzyka określonego na podstawie tablic trwania życia populacji ogólnej oraz ryzyka uzyskanego w procesie dopasowania danych do krzywych przeżycia *Kapłana-Meiera*. Natomiast u chorych znajdujących się w stanie „brak progresji choroby” ryzyko zgonu określono na podstawie śmiertelności z populacji ogólnej [13].
- Założono, że monitorowanie pacjentów leczonych wismodegibem w ramach programu lekowego do czasu progresji choroby lub do zgonu rozliczane będzie w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (wismodegib)”. Natomiast pacjenci nie objęci programem lekowym (indywidualizowane leczenie paliatywne) monitorowani są w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej średnio raz na 3 miesiące.
- Pacjentom w stanie „PD” (niezależnie od ocenianej interwencji) naliczono koszty indywidualizowanego leczenia paliatywnego.
- W modelu przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z obowiązującymi polskimi wytycznymi przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych [1, 27].

4.2.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowania wismodegibu wykorzystane w modelu parametry pochodzą z zakończonego badania klinicznego *ERIVANCE* [3] (dane z poziomu pacjenta z datą odcięcia maj 2013 r., tj. dla okresu obserwacji wynoszącego 30 miesięcy od *primary analysis*, gdzie czas obserwacji w *primary analysis* wyniósł 9-22 miesięcy). Łącznie u 63 osób z laBCC oraz 33 z mBCC (w tym u 29 z przerzutami odległymi) włączonych do badania *ERIVANCE* oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowania wismodegibu. Główne punkty końcowe z badania *ERIVANCE* [3] zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1
Wyniki badania ERIVANCE [3] (data odcięcia: maj 2013 r.)

Punkt końcowy	Definicja	laBCC (n=63)	mBCC* (n=33)	Badanie/ źródła danych
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie – na podstawie IRF (%)	47,62	33,33	ERIVANCE [3], arkusz kalkulacyjny modelu
	obiektywna odpowiedź na leczenie – na podstawie opinii badacza (%)	60,32	48,48	
PFS	mediana PFS – na podstawie IRF (m-ce)	9,50	9,47	
	mediana PFS – na podstawie opinii badacza (m-ce)	12,92	9,27	
OS	przeżycie całkowite, mediana OS (m-ce)	mediana nie osiągnięta	33,4	

IRF – niezależny komitet oceniający (ang. *Independent panel review assessment*), INF – ocena prowadzącego badanie (ang. *Investigator assessment*); *87,9% chorych z przerzutami odległymi (dmBCC)

Dane dotyczące skuteczności klinicznej w postaci przeżycia całkowitego technologii opcjonalnej (zindywidualizowane leczenie paliatywne) zaczerpnięto z pracy *Mikudina 2014* [17] (laBCC) a dla populacji dmBCC wyznaczono na podstawie danych z publikacji *McCusker 2014* [16].

Tabela 2
Przeżycie całkowite (OS) w ramieniu komparatora

Populacja	Przeżycie całkowite, mediana OS (m-ce)	Badanie/ źródła danych
laBCC	48*	<i>Mikudina 2014</i> [17]
dmBCC	12**	<i>McCusker 2014</i> [16]

*mediana wyznaczona metodą delficką; **mediana przeżycia całkowitego została obliczona jako punkt przecięcia wyznaczonej krzywej *Kapłana-Meiera* z poziomą prostą odpowiadającą przeżyciu całkowitemu 50% populacji

4.2.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie schematów leczenia, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty wismodegibu,
- koszty diagnostyki i klasyfikacji do programu lekowego terapii wismodegibem (uwzględniające również wydanie leku),
- koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (terapia fotodynamiczna, terapia miejscowa, chemioterapia, leczeni wspomagające (przeciwbólowe, opieka psychologiczna) oraz leczenie rany),

- koszty monitorowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku. Ceny hurtowe rozważanych preparatów (interwencja, leki stosowane w ramach zindywidualizowanego leczenia paliatywnego) oszacowano z uwzględnieniem marży hurtowej obowiązującej od 2014 r. a ceny zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) [19].

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

- Koszt jednego miligramu wismodegibu, zgodnie z informacją od *Roche Polska Sp. z o.o.*, obliczono na podstawie ceny zbytu netto (tj. ceny *ex-factory*) za opakowanie wynoszącej [REDACTED].
- Koszt substancji wchodzących w skład schematów zindywidualizowanego leczenia paliatywnego zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) [19] a w przypadku braku refundacji zaczerpnięto ceny z Indeksu Leków portalu internetowego Medycyna Praktyczna [14].
- Wartość punktową ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie terapii z zastosowaniem wismodegibu oszacowano w oparciu o wycenę wykonywanych badań (zobacz załącznik 5.1, str. 98) zaczerpniętą z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” [38] oraz z „Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)” [40] oraz wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych, w wysokości 52 PLN [15].
- Koszty monitorowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wyznaczono w oparciu o wycenę punktową z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”, zawartą w załączniku nr 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń ambulatoryjnych [15].

- Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z diagnostyką i leczeniem zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o wycenę zaczerpniętą z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” zawartą w załączniku nr 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń ambulatoryjnych [15].
- Koszty leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych w związku z brakiem refundacji tych preparatów oszacowano w oparciu o ceny z Indeksu Leków portalu internetowego Medycyna Praktyczna [14].
- Koszty opieki psychologicznej określono w oparciu o wycenę zaczerpniętą z „Katalogu zakresów świadczeń” zawartą w załączniku nr 1 do Zarządzenia Nr 78/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień [34].
- Wartość punktu rozliczeniowego uwzględnionych świadczeń wyznaczono na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych na 2014 rok przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [15].

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.
- Schemat dawkowania produktu leczniczego Erivedge® przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [7], dawkowaniem zaczerpniętym z badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej [12] oraz dawkowaniem z opisem wnioskowanego programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 98). Zalecana dawka wismodegibu podawana w postaci doustnej to 150 mg (jedna kapsułka) na dobę.
- Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla populacji z IaBCC oraz mBCC zaczerpnięto z badania ERIVANCE [3]. Schematy leczenia uwzględnionych zdarzeń niepożądanych zostały potwierdzone przez eksperta medycznego w drodze bezpośredniej konsultacji.
- W ramach farmakoterapii stosowanej w leczeniu zdarzeń niepożądanych stosowanych terapii uwzględniono leki o najniższej cenie dziennej dawki leku z perspektywy pacjenta.
- Zestawienie wyników konsultacji z ekspertami medycznymi [22-24, 26], które stanowiło źródło danych zużycia wykorzystanych zasobów, zamieszczono w załączniku 5.3. Z uwagi na przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego oraz radioterapii (zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego) w oszacowaniach nie uwzględniono wskazywanego przez ekspertów zużycia dotyczącego przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych oraz świadczeń radioterapii.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono w sposób szczegółowy oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych, które wykorzystano w dalszej części analizy. Data zakończenia analizy kosztów 4 maj 2015 r.

4.2.4.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erivedge®

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erivedge®.

Tabela 3
Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Erivedge®

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowana cena zbytu netto	Erivedge®, kapsułki twarde, 150 mg, 28 kaps.: [REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Szczegółowo opisany w rozdziale 4.2.4.3 str. 28

*zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji [29] leki stosowane w ramach programu lekowego wydawane są świadczeniobiorcom bezpłatnie

4.2.4.2. Koszty wismodegibu

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erivedge® wnioskuje o ustalenie ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu na poziomie [REDAKTOWANE]. Wnioskowana urzędowa cena zbytu opakowania jednostkowego wynosi [REDAKTOWANE] (jest to cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług VAT liczony od ceny zbytu netto, tj. powiększona o 8% [29]).

Wnioskodawca wnioskuje o umieszczenie produktu Erivedge® w nowej grupie limitowej w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Kalkulacje prowadzące do wyznaczenia ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Erivedge® oraz kwotę refundacji NFZ przedstawiono w tabeli (Tabela 4).

Tabela 4
Ceny produktu leczniczego Erivedge® - bez uwzględnienia RSS

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	
Zawartość opakowania	Każde opakowanie zawiera jedną butelkę. Każda butelka zawiera 28 kapsułek [7]
Zawartość kapsułki	1 kapsułka zawiera 150 mg wismodegibu
Kod EAN ¹	5902768001020

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	
Zawartość opakowania jednostkowego	4 200 mg (28 × 150 mg) [7]
PDD ²	150 mg
Liczba PDD / opakowanie jednostkowe	28 PDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i PDD)
Cena zbytu netto ³	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	(██████████ × 1,08)
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	(██████████ × 1,05)
Założenie dotyczące grupy limitowej	nowa grupa limitowa
Wysokość limitu finansowania ⁴	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ⁵	bezpłatnie
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy ⁶	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ ⁶	██████████
Koszt w przeliczeniu na 1 PDD (PDD=150 mg)	██████████
Koszt w przeliczeniu na 1 mg	██████████

¹Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [20];

² na stronie WHO [30] nie znaleziono informacji o DDD, przyjęto zatem najczęściej stosowaną dawkę dobową (PDD) w oparciu o ChPL zgodną z opisem wnioskowanego programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 98): jedna kapsułka 150 mg, przyjmowana raz na dobę [7];

³ informacja uzyskana od Wnioskodawcy firmy Roche Polska Sp. z o.o.;

⁴ z uwagi na fakt, iż o refundację ubiega się jedna prezentacja produktu leczniczego Erivedge®, prezentacja ta będzie wyznaczać podstawę limitu w nowej grupie limitowej;

⁵ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [29];

⁶ zgodnie z zapisami art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji [29]

Obliczona cena hurtowa brutto jest równa kwocie refundacji opakowania produktu leczniczego Erivedge® przez NFZ i wynosi ██████████.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [7] oraz dawkowaniem z programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 98) zalecana dawka wismodegibu podawana w postaci kapsułek doustnych to 150 mg na dobę. Kalkulacje prowadzące do uzyskania tygodniowego kosztu leczenia wismodegibem przedstawiono w tabeli (Tabela 5).

Tabela 5
Koszt stosowania wismodegibu w ramach programu lekowego bez uwzględnienia RSS
(w przeliczeniu na cykl tygodniowy)

Parametr	Wismodegib
Koszt jednostkowy wismodegibu [PLN/mg]	██████████
Koszt jednostkowy wismodegibu [PLN/150 mg]	██████████

[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 text block]

4.2.4.4. Koszt podania wismodegibu

Z uwagi na postać wismodegibu (kapsułki twarde) przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują lek w warunkach domowych (po wcześniejszym wydaniu leku w trybie ambulatoryjnym). W niniejszej analizie nie doliczono zatem kosztu związanego z podaniem leku, przyjęto bowiem założenie, że wydanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu (zobacz rozdz. 4.2.4.6.1, Tabela 25).

4.2.4.5. Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Diagnostyką i leczeniem chorych z rakami skóry zajmują się różni specjaliści, ale jak wynika z danych z piśmiennictwa, ponad 80% pacjentów jest leczonych przez dermatologów [31]. Mając na uwadze cytowaną informację do wyceny kosztów jednostkowych poszczególnych świadczeń u chorych z miejscowo zaawansowaną postacią raka podstawnokomórkowego (laBCC) zastosowano średnią wartość punktu rozliczeniowego świadczeń w zakresie dermatologii i wenerologii (8,32 PLN; kod świadczenia: 02.1200.001.02), natomiast u pacjentów z przerzutami odległymi (mBCC) przyjęto średnią wartość punktu rozliczeniowego świadczeń w zakresie onkologii (10,03 PLN; kod świadczenia: 02.1240.001.02).

Częstość stosowania poszczególnych metod leczenia określonych w ramach zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów medycznych, posiadających doświadczenie w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym. W analizie podstawowej przyjęto uśrednione wartości dla trzech linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym, w celu określenia najbardziej prawdopodobnego schematu postępowania u chorych kwalifikujących się do terapii wismodegibem, u których stosowane dotąd metody leczenia okazały się nieskuteczne. Zestawienie wyników badania ankietowego zamieszczono w załączniku (zobacz załącznik 5.3, str. 104).

4.2.4.5.1 Terapia fotodynamiczna

W trakcie terapii fotodynamicznej dochodzi do wybiórczego niszczenia tkanek patologicznych podczas oddziaływania światła laserowego z barwnikami fotouczulającymi. Jako fotouczulacz stosuje się 5-ALA (5 delta aminolewulinowy kwas) lub MAL (kwas metyloaminolewulinowy) w okluzji na 3 h na miejsca zmienione chorobowo, następnie naświetlenie światłem czerwonym/niebieskim w 4-5 cyklach lub więcej zabiegów na jeden cykl. W celu oszacowania kosztu terapii fotodynamicznej przeszukano informacje z placówek dermatologicznych w Polsce, w których stosuje się tę terapię w leczeniu nowotworów. Oszacowany koszt skonsultowano dodatkowo z ekspertem medycznym [redacted]. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty terapii fotodynamicznej.

Tabela 7
Koszty terapii fotodynamicznej

Rodzaj interwencji	Koszt jednostkowy	Średnia liczba zmian przypadająca na pacjenta z BCC	Średnia liczba cykli naświetlań na pacjenta	Średni koszt leczenia	Źródło
Terapia fotodynamiczna (ICD-9: 99.832)	300-500 PLN/zabieg/jedno ognisko	3,45*	2,5**	3 450,00	opinia eksperta medycznego, [46]

* skalkulowane a podstawie danych z kart pacjentów z BCC (opinia ekspertów) [26]

W Tabeli nr 10 zestawiono średnie odsetki chorych poddawanych terapii fotodynamicznej w populacji pacjentów z laBCC i mBCC na podstawie opinii ekspertów medycznych (zobacz załącznik 5.3, str. 104). Terapia fotodynamiczna nie jest w Polsce refundowana ze środków publicznych.

Tabela 8
Częstość stosowania oraz zestawienie kosztów terapii fotodynamicznej

Rodzaj interwencji	Częstość stosowania	Koszt leczenia – perspektywa NFZ/ wspólna [PLN]	Średni koszt – perspektywa NFZ/ wspólna [PLN]	Źródło
laBCC				
terapia fotodynamiczna	■	0,00 / 3 450,00	0,00 / 154,68	Tabela 63, Tabela 7
mBCC				
terapia fotodynamiczna	■	0,00 / 3 450,00	0,00 / 97,75	Tabela 63, Tabela 7

4.2.4.5.2 Terapia miejscowa

Terapia miejscowa może być prowadzona z zastosowaniem produktów leczniczych *Aldara*[®] (imikwimod 5% - krem) lub *Efudix*[®] (5-fluorouracyl 5% - maść).

Według opinii ekspertów medycznych¹ krem *Aldara*[®] 5%, nakłada się na chorą skórę z ednocentymetrowym marginesem skóry otaczającej tkankę nowotworu i pozostawia się na skórze przez ok. 8 h, po czym należy zmyć wodą z mydłem. Taką terapię stosować należy 5 x tydzień wieczorem, przed snem przez 6 tygodni. Skuteczność leczenia należy ocenić po 12 tyg. Stosuje się również maść *Efudix*[®], miejscowo 2 x dobę, co najmniej przez 3-6 tygodni, czasem konieczne jest stosowanie przez 10-12 tyg. Na podstawie danych z kart pacjentów [26] założono, że w rozważanej populacji docelowej lek *Efudix*[®] stosuje się przez okres 12 tygodni.

Założono, że pacjenci będą korzystać z opakowania preparatu *Aldara*[®] 5% krem zawierającego 12 saszetek jednorazowego użytku, zawierających 12,5 mg imikwimodu w 250 mg kremu (5%) każda. Zgodnie z charakterystyką produktu, maksymalna zalecana dawka podczas kuracji jednej dorosłej osoby to jednorazowo – jedna saszетка, niezależnie od wielkości i rozległości występujących na ciele zmian, przy czym kremu z otwartej saszетки nie należy używać ponownie [8]. W oparciu o cenę detaliczną za opakowanie 12 saszetek × 250 mg w wysokości 385,76 PLN (zaczepniętej ze

¹ Sposób stosowania produktów *Aldara* i *Efudix* określono w ramach konsultacji z ekspertami medycznymi oraz w oparciu o piśmiennictwo w związku z brakiem rejestracji tych leków w analizowanym wskazaniu (ich stosowanie u chorych na laBCC i dmBCC może być odbiegać od opisanego w ChPL)

strony portalu Medycyna Praktyczna [14]) obliczono cenę jednostkową za 1 szaszetkę preparatu (zużywana w ciągu jednego dnia), a następnie koszt za tydzień i cykl 6 tygodni leczenia.

Produkt *Efudix*® należy nakładać na zmiany skórne w ilości wystarczającej do pokrycia zmian cienką warstwą. Podobnie jak w odnalezionej analizie ekonomicznej *Arits 2014* [2] założono, że 2 opakowania leku (40 g) wystarcza na 4 tygodnie leczenia. Na tej podstawie oszacowano zużycie leku w okresie 12 tygodni.

W tabeli poniżej (Tabela 9) zestawiono koszty jednostkowe stosowania terapii miejscowej oraz zużycie zasobów.

Tabela 9
Koszty terapii miejscowej

Rodzaj interwencji	Koszt jednostkowy (perspektywa wspólna)/ opakowanie [PLN]	Zużycie leku	Koszt na tydzień leczenia	Koszt cyklu leczenia	Źródło
Aldara 5% krem, krem 50 mg/g 12 szaszetek 0,25 g	385,76	1 szaszetka dziennie 5 razy na tydzień przez 6 tygodni	160,73	964,40	[14, 26]
Efudix, maść 50 mg/g (5%) 20 g	146,59	jedno opakowanie na 2 tygodnie leczenia; długość leczenia 12 tyg.	73,30	879,54	[2, 14, 26]
Średnia arytmetyczna				921,97	-

W tabeli poniżej zestawiono odsetki stosowania terapii miejscowej u pacjentów z BCC (w oparciu o opinię ekspertów medycznych – zobacz Tabela 63) oraz oszacowany średni koszt terapii przypadającej na pacjenta.

Tabela 10
Koszty łączne terapii miejscowej u chorych IaBCC oraz dmBCC

Rodzaj interwencji	Częstość stosowania	Koszt leczenia – perspektywa NFZ / wspólna [PLN]	Średni koszt /pacjenta – perspektywa NFZ / wspólna [PLN]	Źródło
IaBCC				
terapia miejscowa	■	0,00 / 921,97	0,00 / 87,59	Tabela 63, Tabela 9
mBCC				
terapia miejscowa	■	0,00 / 921,97	0,00 / 50,71	Tabela 63, Tabela 9

4.2.4.5.3 Chemioterapia

Chemioterapię jako sposób leczenia w docelowej populacji pacjentów wskazał jeden ekspert. Wg eksperta chemioterapia prowadzona jest wyłącznie z udziałem cisplatyny. Odsetek pacjentów

stosujących chemioterapeutyki w zależności od rzutu i postaci choroby wahał się o 1 do 5%/10% w III rzucie leczenia IaBCC/mBCC.

Cisplatyna jest w Polsce refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów między innymi we wskazaniu BCC rozpoznane wg ICD-10: C44 Inne nowotwory złośliwe skóry [19]. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych produktów zawierających substancję czynną – cisplatyna zamieszczono w załączniku 5.6 (Tabela 68). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt NFZ w przeliczeniu za mg. W tabelach poniżej zestawiono całkowite koszty leczenia cisplatyną.

Tabela 11
Koszt jednostkowy substancji czynnej cisplatyna

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt.=1 PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN/1 mg]	Źródła danych
Cisplatinum/ Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol.a 10 ml	iniekcja	1 mg	1	0,6800	[19]

*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw (NFZ i wspólnej)

Z uwagi na znaczne zaawansowanie choroby przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują chemioterapię w trybie jednego dnia (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A). Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem chemioterapii cisplatyną zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. (załącznik 1e) [42].

Tabela 12
Koszt podania cisplatyny

Tryb podania leku	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt podania/ cykl chemioterapii	Źródła danych
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175)	7	52	364,00	364,00	[15, 42]

Schemat dawkowania chemioterapii cisplatyną stosowaną w terapii BCC został skonsultowany z ekspertem medycznym () oraz zawiera się w dawce wskazanej w ChPL [9]. Ekspert medyczny określił, że cisplatynę stosuje się dożylnie w monoterapii w dawkach 50-100 mg/m² powierzchni ciała jednorazowo w odstępach 3-4 tygodniowych. Dawka jest ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta np. mniejsza w przypadku niewydolności nerek. Liczba cykli zależy od reakcji pacjenta. Terapię stosuje się do 6 miesięcy, więc około 5 – 6 cykli. W analizie założono, że cisplatyna stosowana jest w następującym schemacie: pojedyncza dawka od 50 do 100 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4. Tygodni przez 5-6 cykli.

Tabela 13
Koszt cisplatyny i podania leku w przeliczeniu na cały kurs chemioterapii

Parametr	Koszt chemioterapii w oparciu o związki platyny
Zalecana dawka leku [mg/m ²]	75 Średnia (50;100)
Powierzchnia ciała [m ²]	1,83*
Jednorazowa dawka [mg]	137,25
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	0,6800
Liczba jednorazowych dawek w trakcie 1 cyklu	1
Długość cyklu	3-4 tygodnie
Koszt na cykl [PLN]	93,33
Koszt podania/cykl	364,00
Liczba cykli	5,5 Średnia (5; 6)
Całkowity koszt leku/kurs chemioterapii	513,32 (=93,33 × 5,5)
Całkowity koszt podania/kurs chemioterapii	2 002,00 (=364,00 × 5,5)
Całkowity koszt chemioterapii [#]	2 515,32

* średnia powierzchnia ciała (1,83 m²) dla populacji osób dorosłych >61 r. ż; oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku 5.4 (Tabela 67); [#]koszt jednakowy dla obydwu perspektyw (NFZ i wspólnej)

W tabeli poniżej zestawiono odsetki stosowania chemioterapii cisplatyną u pacjentów z BCC (opinia ekspertów medycznych – zobacz Tabela 63) oraz oszacowany średni koszt terapii przypadającej na pacjenta.

Tabela 14
Częstość stosowania oraz zestawienie kosztów chemioterapii cisplatyną

Rodzaj interwencji	Częstość stosowania	Koszt leczenia (perspektywa NFZ oraz wspólna) [PLN]	Średni koszt (perspektywa NFZ oraz wspólna) [PLN]	Źródło
laBCC				
chemioterapia (cisplatyna)	■	2 515,32	209,61	Tabela 63, Tabela 13
dmBCC				
chemioterapia (cisplatyna)	■	2 515,32	92,23	Tabela 63, Tabela 13

4.2.4.5.4 Koszty leczenia wspomagającego

Leczenie przeciwbólowe

Najczęściej wymienianą przez ekspertów medycznych opcją terapeutyczną stosowaną w ramach leczenia wspomagającego u pacjentów z BCC jest terapia przeciwbólowa ([REDACTED] [REDACTED]). W opinii eksperta [REDACTED] u pacjentów niekwalifikujących się do operacji lub radioterapii rany z reguły są głębokie często ropiejące oraz bolesne, w leczeniu stosuje się zatem leki przeciwbólowe. Dane z kart pacjentów również wskazują, że w ramach leczenia wspomagającego stosowane jest głównie leczenie przeciwbólowe (odpowiednio [REDACTED] u pacjentów z mBCC oraz [REDACTED] u pacjentów z laBCC). Dlatego też w celu oszacowania kosztów leczenia wspomagającego uwzględniono koszty leczenia przeciwbólowego.

Schemat dawkowania leków przeciwbólowych ustalany jest indywidualnie w zależności od rodzaju i natężenia bólu. Zużycie leków obliczono na podstawie dawkowania wskazanego przez ekspertów medycznych, informacji zawartych w kartach pacjentów [26] oraz stanowiska ekspertów dotyczącego postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory [10]:

- paracetamol – 4 × 1 g postać *po*;
- ketonal – dawkowanie 2 × 100 mg, postać *po*;

Paracetamol zalecany jest również przez WHO jako jeden z podstawowych leków w leczeniu bólów towarzyszących chorobom nowotworowym. Wybrane preparaty stosowane w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową zostały przedstawione w tabeli poniżej. Do obliczenia kosztów wybrano najtańsze (z perspektywy pacjenta) leki w postaci kapsułek bądź tabletek w dawce najbardziej zbliżonej do założonego w analizie zużycia leku (szczegóły zamieszczono w załączniku – Tabela 69).

Tabela 15
Koszty wybranych leków przeciwbólowych

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, op.	Cena detaliczna /op. [PLN]	Kwota refundacji NFZ/op. [PLN]	Dawka dobową	Koszt z persp. NFZ /tydz. [PLN]	Koszt z persp. wspólnej /tydz. [PLN]	Źródła
Paracetamol	Paracetamol Biofarm®, tabl. Powł. 1 g; 10 tabl.	9,75	-	4 g	0,00	27,30	[19, 14, 26]
Ketonal	Profenid, tabl. Powł., 100 mg 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	11,83	5,15	200 mg	2,40	5,52	
Średni koszt/tydz.					1,20	16,41	

op – opakowanie

Zgodnie z opinią ekspertów średnio [REDACTED] chorych z laBCC oraz [REDACTED] z mBCC wymaga leczenia przeciwbólowego. Zestawienie średniego kosztu leczenia przeciwbólowego przypadającego na pacjenta (obliczonego, jako iloczyn średniego odsetka stosowania leczenia przeciwbólowego oraz

kosztu leczenia przeciwbólowego) przedstawiono w tabeli poniżej. Na podstawie danych z kart pacjentów [26] oraz wskazań zawartych w stanowisku ekspertów dotyczącym postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory [10] założono, że terapia przeciwbólowa stosowana jest stale u pacjenta z zaawansowaną postacią BCC.

Tabela 16
Koszty leczenia przeciwbólowego u chorych na laBCC oraz dmBCC

Parametr	Częstość [%]*	Koszt terapii na tydzień perspektywa NFZ / perspektywa wspólna [PLN]	Koszt średni na pacjenta / tydzień [PLN]		Źródła danych
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Leczenie przeciwbólowe – laBCC	█	1,20/16,41	0,42	5,74	Tabela 63, Tabela 15
Leczenie przeciwbólowe – dmBCC	█	1,20/16,41	0,64	8,75	Tabela 63, Tabela 15

*por. również Tabela 63

Pomoc psychologiczna

█ wskazał ponadto, że u chorych niekwalifikujących się do operacji lub radioterapii stosowana jest opieka psychologiczna w postaci psychoterapii. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 78/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień (załącznik nr 1 „Katalog zakresów świadczeń” [34]) dostępnymi formami psychoterapii są:

- sesje psychoterapii indywidualnej – sesja z jednym świadczeniobiorcą, stanowiąca element ustalonego planu leczenia, nastawiona na przepracowanie podstawowych problemów i trudności świadczeniobiorcy, prowadzona według określonej metody [39];
- sesje psychoterapii grupowej – sesja realizowana w grupach świadczeniobiorców, stanowiąca element ustalonego planu leczenia, prowadzona według określonej metody, realizowana z grupą 6 – 12 osób [39].

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę dostępnych form psychoterapii. Liczbę sesji na cykl psychoterapii przyjęto zgodnie z załącznikiem nr 6 do Rozporządzenia MZ [39], jako średnią z maksymalnej liczby sesji w psychoterapii krótko- i długoterminowej. Wycenę punktową świadczenia psychoterapii indywidualnej oszacowano jako średnią z wycen świadczeń wykonywanych przez psychoterapeutę oraz osobę w trakcie szkolenia do uzyskania certyfikatu psychoterapeuty. W ramach psychoterapii indywidualnej nie uwzględniono kosztów interwencji kryzysowej, natomiast w ramach psychoterapii indywidualnej i grupowej pominięto koszty psychoterapii podtrzymującej (po zakończeniu psychoterapii krótko- lub długoterminowej), zakładając że te formy psychoterapii mają charakter bardziej zindywidualizowany i wybiórczy. Jednostki chorobowe zgodnie z klasyfikacją ICD 10, leczone w komórce organizacyjnej, w ramach świadczeń psychologicznych to F40-F48, F50-F59, F60-F69, F90-F98.

Tabela 17
Wycena kosztów psychoterapii

Rodzaj psychoterapii (kod świadczenia)	Wycena punktowa świadczenia (za sesję)	Średnia cena punktu** [PLN]	Liczba sesji na cykl psychoterapii***	Średni koszt
Psychoterapia indywidualna (5.15.12.0000265; 5.15.12.0000266)	12*	8,04	50	4 824,00
Psychoterapia grupowa (uczestnik) (5.15.12.0000132)	3	8,04	80	1 929,60
Średni koszt opieki psychologicznej (psychoterapia)				3 376,80

*średnia z wycen świadczeń wykonywanych przez psychoterapeutę (14 punktów) oraz osobę w trakcie szkolenia do uzyskania certyfikatu psychoterapeuty (10 punktów); ** średnia cena punktu w zakresie świadczenia psychologiczne; ***średnia z maksymalnej liczby sesji w psychoterapii krótko- i długoterminowej

Zgodnie z opinią ekspertów (wynikami badania ankietowego) średnio 10,67% chorych z laBCC oraz 3,67% z mBCC wymaga psychoterapii (zobacz Tabela 63). Zestawienie średniego kosztu opieki psychologicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18
Koszty psychoterapii u chorych na laBCC oraz dmBCC

Rodzaj interwencji	Częstość stosowania*	Koszt leczenia (perspektywa NFZ oraz wspólna) [PLN]	Średni koszt (perspektywa NFZ oraz wspólna) [PLN]	Źródło
laBCC				
Opieka psychologiczna (psychoterapia)	■	3 376,80	360,19	Tabela 63, Tabela 17
dmBCC				
Opieka psychologiczna (psychoterapia)	■	3 376,80	123,82	Tabela 63, Tabela 17

*por. również Tabela 63

4.2.4.5.5 Koszty leczenia rany

Według opinii ekspertów medycznych w leczeniu ran stosuje się 2 x dziennie miejscowe antyseptyki np. Betadynę 10% lub Octenisept oraz sterylne opatrunki. Ponadto do pielęgnacji ran stosuje się Argosulfon krem 2 x dziennie do czasu wygojenia lub maść detreomycyna 2 % /1% 1-3 x dziennie przez 14 dni. Na podstawie danych z kart pacjentów zamieszczonych [26] założono, że leczenie rany trwa średnio 2 miesiące (uznano, że jest to rana przewlekła). W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione koszty leczenia rany. Założono, że pacjent zużywa jedno opakowanie produktu antyseptycznego do odkażania rany, gdzie koszt oszacowano jako średnia z kosztu produktów Betadine oraz Octenisept.

W celu oszacowania zużycia maści Argosulfan i Detreomycyny założono, podobnie jak w przypadku stosowania maści Efidix, że u pacjentów z BCC 40 g maści wystarcza na 4 tygodniową terapię stosowaną dwa razy dziennie. W celu oszacowania kosztów stosowania opatrunków sterylnych uwzględniono koszty wyrobów medycznych stosowanych przez pacjentów wskazanych

w kartach pacjentów [26], a następnie policzono średni koszt opatrunku. Założono, że opatrunki sterylne wydawane są pacjentowi jako produkty refundowane we wskazaniu *Przewlekłe owrzodzenia* (rany u pacjentów z BCC z reguły są głębokie i często ropiejące [22-24], ponadto w czasie progresji choroby często pojawiają się owrzodzenia, które nie wykazują cech gojenia się między wizytami kontrolnymi) z 30% poziomem odpłatności. Szerszy opis uwzględnionych produktów leczniczych zamieszczono w załączniku – Tabela 69.

Tabela 19
Koszty wybranych preparatów stosowanych w leczeniu rany

Produkt	Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna/ Kwota refundacji NFZ/ op. [PLN]	Schemat dawkowania	Koszt z persp. wspólnej/NFZ / tydz. [PLN]	Koszt z persp. wspólnej/NFZ/ cykl leczenia (2 miesiace) [PLN]	Źródła danych
Antyseptyk	Jodopowidon	Betadine – roztwór na skórę®, płyn, 100 mg/ml (10%), 30 ml	28,67/0,00	2 razy dziennie	28,67/0,00	28,67/0,00	
	Oktenidyna + fenoksyetanol	Octenisept, płyn, 1 g zawiera: 1 mg dichlorowodoru oktenidyny, 20 mg fenoksyetanolu, 50 ml [atomizer]	26,19/0,00	2 razy dziennie	26,19/0,00	26,19/0,00	
Krem/maść	Średni koszt						
	Sulfatiazol (sól srebrowa sulfatiazolu)	Argosulfan, krem, 20 mg/g (2%), 40g	44,53/0,00	2 razy dziennie do czasu wygojenia	11,13/0,00	89,06/0,00	
		Detreomycyna®, maść, 10 mg/g (1%), 5 g	12,28/0,00	1-3 x dziennie przez 14 dni	24,56/0,00	196,48/0,00	
	Chloramfenikol	Detreomycyna®, maść, 20 mg/g (2%), 5 g	12,83/0,00		25,66/0,00	205,28/0,00	
Średni koszt				20,24/0,00	163,61/0,00	[19, 14, 26]	
Sterylnie opatrunki	Sterylnie opatrunki z maścią zawierający srebro	Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 5 x 5 cm, 1 szt.	4,60/0,00	2 razy dziennie	64,40/18,76	515,20/150,08	
		Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 10x10 cm ² , 1 szt.	9,49/0,00		132,86/75,32	1 062,88/602,56	
	Sterylnie opatrunki	Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 10x20 cm ² , 1 szt.	15,38/0,00		215,32/150,78	1 722,56/1206,24	
		Średni koszt				137,53/81,62	1 100,21/652,96
Średni koszt leczenia rany				185,41/81,62	1 291,25/652,96		

W tabeli poniżej zestawiono odsetki stosowania (na podstawie danych z kart pacjentów) oraz skalkulowany średni koszt leczenia rany przypadający na pacjenta.

Tabela 20
Zestawienie kosztów leczenia rany

Parametr	Częstość [%]*	Koszt terapii perspektywa NFZ/ perspektywa wspólna [PLN]	Koszt średni na pacjenta [PLN]		Źródła danych
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Leczenie rany – laBCC	██████	652,96/1 291,25	326,48	645,63	Tabela 63, Tabela 19
Leczenie rany – dmBCC	██████	652,96/1 291,25	326,48	645,63	Tabela 63, Tabela 19

*por. również Tabela 63

4.2.4.5.6 Zestawienie kosztów zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Poniższa tabela zestawia koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, czyli komparatora, które podzielono na koszty jednorazowe lub krótkotrwałe (związane z zużyciem zasobów o określonym czasie stosowania) oraz koszty stałe (zasoby, które stosuje się stale lub z daną częstotliwością w ciągu roku). Podziału takiego dokonano mając na celu określenie sposobu naliczania kosztów w modelu – koszty jednorazowe/krótkotrwałe naliczono w pierwszym cyklu, w którym chory znalazł się w stanie progresja choroby, natomiast koszty stałe naliczono w postaci stałych kosztów przypadających na cykl modelu.

Do kosztów jednorazowych/krótkotrwałych zaliczono koszty terapii fotodynamicznej, terapii miejscowej, chemioterapii, opieki psychologicznej oraz leczenia ran, natomiast w ramach kosztów stałych uwzględniono zgodnie z opinią eksperta medycznego, koszty leczenia przeciwbólowego (patrz Tabela 21).

Tabela 21
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Rodzaj kosztów	Kategorie kosztów wchodzące w skład danego rodzaju kosztu	Średnie koszt terapii na pacjenta – perspektywa NFZ/ perspektywa wspólna [PLN]		Źródła danych
		laBCC	dmBCC	
Koszty jednorazowe/ krótkotrwałe	Terapia fotodynamiczna	0,00 / 154,68	0,00 / 97,75	Tabela 8
	Terapia miejscowa	0,00 / 87,59	0,00 / 50,71	Tabela 10
	Chemioterapia	209,61 / 209,61	92,23 / 92,23	Tabela 14
	Psychoterapia	360,19/ 360,19	123,82/ 123,82	Tabela 18
	Leczenie rany	326,48 / 645,63	326,48 / 645,63	Tabela 20
	Łącznie*	896,28 / 1 457,69	542,52 / 1 010,13	-
Koszty stałe tygodniowe	Leczenie przeciwbólowe	0,42 / 5,74	0,64 / 8,75	Tabela 16
	Łącznie**	0,42 / 5,74	0,64 / 8,75	-

*koszty naliczane jednorazowo w pierwszym cyklu po znalezieniu się chorego w stanie „progresja”; **koszty naliczane w każdym cyklu modelu

4.2.4.6. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

4.2.4.6.1 Wismodegib

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 98) przy kwalifikacji do leczenia wismodegibem wykonywane są następujące badania:

- histologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub objawowego raka podstawnokomórkowy z przerzutami;
- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia hemoglobiny;
- oznaczenie stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- inne badania w razie wskazań klinicznych;
- test ciążyowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym;
- ocena rozległości zmian w badaniu przedmiotowym wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala);

- badanie TK lub RM w przypadku wskazań klinicznych dla oceny głębokości naciekania nowotworowego lub udokumentowania zmian przerzutowych;
- inne badania w razie wskazań klinicznych.

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 98) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia wismodegibem polega na wykonywaniu następujących badań:

- morfologii krwi z rozmazem;
- oznaczeniu stężenia kreatyniny;
- oznaczeniu stężenia bilirubiny;
- oznaczeniu aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczeniu aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczeniu aktywności fosfatazy zasadowej;
- wykonaniu testu ciążowego z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni);
- innych badań w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się w czasie 6 pierwszych tygodni leczenia a następnie nie rzadziej niż co 8 tygodni – przed decyzją o kontynuowaniu leczenia. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym przepisanie wismodegibu powinno być ograniczone do 28 dni terapii, kontynuacja leczenia jest możliwa wyłącznie po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki krwi.

Monitorowanie skuteczności leczenia wismodegibem polega na (zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego (zobacz załącznik 5.1, str. 98)):

- ocenie klinicznej wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala);
- badaniu KT lub MR odpowiedniego obszaru – w przypadku zmian przerzutowych lub miejscowo zaawansowanego BCC ze zmianami mierzalnymi wg RECIST;
- innych badaniach obrazowych w razie wskazań klinicznych.

Ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian oraz badanie TK lub RM odpowiedniego obszaru w przypadku zmian przerzutowych lub miejscowo zaawansowanego BCC ze zmianami mierzalnymi wg RECIST powinna odbywać się nie rzadziej niż co 8 tygodni.

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozliczane są ryczałtem [43]. W celu oszacowania wysokości ryczałtu za diagnostykę policzono koszt wyżej wymienionych świadczeń. Porada, w ramach której realizowane są badania morfologii krwi z rozmazem (ICD-9: C53), oznaczeniu stężenia kreatyniny (ICD-9: M37), oznaczeniu stężenia bilirubiny (ICD-9: I89), oznaczeniu aktywności aminotransferazy alaninowej (ICD-9: I17), oznaczeniu aktywności aminotransferazy asparaginianowej (ICD-9: I19), oznaczeniu aktywności fosfatazy zasadowej (ICD-9: L11), wykonanie testu ciążowego z próbki krwi (ICD-9: L46), ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (ICD-9: 89.00, dermatoskopia

99.9953) to porada specjalistyczna 2-go typu wyceniona na 7 pkt. [38]. Zgodnie z charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (załącznik nr 7 do NFZ 79/2014 [41]), większość wymienionych badań laboratoryjnych znajduje się na liście podstawowej procedur (W1), a jedynie β-HCG oraz dermatoskopia – na liście badań dodatkowych (W2-grupa 1). Wykazanie powyższej listy badań uprawnia do rozliczenia świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12) z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” [38]. Charakterystykę świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22
Koszty jednostkowe świadczeń diagnostycznych i monitorujących leczenie wismodegibem

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,18*	64,26	[15, 38]

*średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie onkologii (10,03 PLN) oraz dermatologii i wenerologii (8,32 PLN)

Ponadto badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru rozliczane jest w ramach ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)). Charakterystykę uwzględnionych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23
Wycena jednostkowa badań tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego

Nazwa i kod świadczenia	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Rezonans magnetyczny				
27. 5.03.00.0000078 MR: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	60	8,58*	514,80	[15, 40]
28. 5.03.00.0000079 MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze środkiem kontrastowym	70		600,60	
31. 5.03.00.0000102 MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez środka kontrastowego	85		729,30	
32. 5.03.00.0000103 MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	100		858,00	
Tomografia komputerowa				
5.03.00.0000025 TK: badanie głowy bez środka kontrastowego	18	8,57**	154,26	[15, 40]
10. 5.03.00.0000094 TK: badanie głowy ze środkiem kontrastowym	25		214,25	
11. 5.03.00.0000027 TK: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	30		257,10	
12. 5.03.00.0000070 TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego	30		257,10	
13. 5.03.00.0000095 TK: badanie innej okolicy anatomicznej ze środkiem kontrastowym	40		342,80	
14. 5.03.00.0000071 TK: innej okolicy anatomicznej bez i ze środkiem kontrastowym	45		385,65	
15. 5.03.00.0000096 TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez środka kontrastowego	45		385,65	
16. 5.03.00.0000097 TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ze środkiem kontrastowym	60		514,20	

Nazwa i kod świadczenia	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
17. 5.03.00.0000073 TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez i ze środkiem kontrastowym	65		557,05	
21. 5.03.00.0000098 TK głowy bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym	35		299,95	
22. 5.03.00.0000099 TK innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym	50		428,50	
Średni koszt MR lub KT [PLN]			433,28	
			Minimum	154,26
			Maksimum	858,00
				kalkulacja

*średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w dziedzinie badania rezonansu magnetycznego ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ [15]; **średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w dziedzinie badania tomografii komputerowej ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ [15]

Na podstawie informacji zawartych w opisie wnioskowanego programu lekowego założono, że badania diagnostyczne wykonuje się przy wstępnej kwalifikacji, a następnie średnio co 8 tygodni w ramach monitorowania bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowanego leczenia wismodegibem. Na tej podstawie oszacowano średnią kwotę ryczałtu rocznego za diagnostykę w programie lekowym (Tabela 24).

Tabela 24
Średni ryczałt roczny za diagnostykę w programie [PLN]

Parametr	Koszt jednostkowy badania monitorującego [PLN]	Liczba badań monitorujących /rok	Koszt roczny monitorowania [PLN]	Wielkość ryczałtu rocznego za diagnostykę [PLN]	Źródła danych
Badania przy kwalifikacji do programu oraz związane z monitorowaniem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wismodegibu w ramach programu lekowego	497,54 (=64,26 + 433,28)	7,5 (=1* + 52/8)	3 731,56	71,76 (=3 731,56 / 52)	[Tabela 22, Tabela 23, zał. 5.1]

*badania wykonywane w ramach kwalifikacji do programu lekowego

Przy założeniu, że cena punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym w ramach programu lekowego wynosi 52 PLN [15] oszacowano wycenę punktową ryczałtu rocznego za diagnostykę w programie. Poniżej przedstawiono charakterystykę świadczenia realizowanego dla wismodegibu, w ramach którego finansowany będzie uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem lekowym „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)“.

Tabela 25
Koszt diagnostyki we wnioskowanym programie lekowym z zastosowaniem wismodegibu i jego wycena punktowa

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia** [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)	71,76	52,00	3 731,56	Rozliczane proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).	[15, 44]

*średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [15];

**koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Ponadto do kosztu każdego badania monitorującego (rozliczanego w ramach rocznego ryczałtu za diagnostykę) doliczono koszty świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Założono, przy tym, że podczas przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu choremu wydawany będzie lek (wismodegib) potrzebny do kontynuacji terapii w ramach programu lekowego. Z uwagi na powyższe nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z podaniem wismodegibu (zobacz rozdz. 4.2.4.4, str. 30). Poniżej zamieszczono kalkulację rocznych kosztów realizacji świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu u osób zakwalifikowanych do programu z zastosowaniem wismodegibu.

Tabela 26
Roczny koszt realizacji świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy** [PLN]	Średnia liczba świadczeń/rok	Koszt roczny [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104,00	7,5 (=52/8+1)	780,00	[15, 35]

*średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [15];

**koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

W poniższej tabeli zestawiono koszty związane diagnostyką oraz monitorowaniem w programie lekowym oraz wyznaczono wysokość kosztu na jeden cykl terapii modelu.

Tabela 27
Koszt diagnostyki tygodniowy w ramach programu lekowego z zastosowaniem wismodegibu w przeliczeniu na cykl tygodniowy

Nazwa świadczenia	Koszt roczny świadczenia* [PLN]	Łączny koszt roczny [PLN]	Liczba cykli w roku	Koszt/cykl tygodniowy [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)	3 731,56	4 511,56	52	86,76	Tabela 25
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	780,00				Tabela 26

*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

4.2.4.6.2 Zindywidualizowane leczenie paliatywne

Kwalifikacja do procedur wchodzących w skład zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych u pacjenta z BCC przed kwalifikacją do poszczególnych procedur terapeutycznych w ramach zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wykonywana jest szeroka diagnostyka. W tabeli poniżej zestawiono procedury diagnostyczne stosowane przy kwalifikacji do poszczególnych procedur terapeutycznych. Podano również do rozliczenia jakiej porady specjalistycznej uprawnia wykazanie poniższej listy badań diagnostycznych z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” [38].

Zgodnie z Zarządzeniem nr 80/2014/DGL [45] niezbędnym elementem realizacji świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (Tabela 12) jest badanie lekarskie, w trakcie którego są udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne oraz podanie leków przeciwnowotworowych z *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*, określonym w załączniku nr 1n część A do zarządzenia [45] lub *Katalogu świadczeń dodatkowych* określonym w załączniku nr 1t do zarządzenia [45]. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie nie doliczono dodatkowych kosztów związanych z diagnostyką leczenia chemioterapia opartą na cisplatynie.

Tabela 28
Diagnostyka do poszczególnych procedur terapeutycznych

Opcja terapeutyczna	Kryteria kwalifikacji	Nazwa świadczenia (kod świadczenia), w ramach którego rozliczana jest diagnostyka	Źródła danych
Terapia fotodynamiczna	-biopsja skóry/ tkanki podskórnej -badanie histopatologiczne -dermoskopia -wywiad, badanie fizykalne	Świadczenia zabiegowe – grupa 103 5.31.00.0000103 (pobyt 1)	[26, 41]
Chemioterapia	-RTG -USG jamy brzusznej -badanie histopatologiczne -dermoskopia -badania laboratoryjne (morfologia, biochemia, HbsAg, anty HCV) -wywiad, badanie fizykalne	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175)	[26, 42]
Terapia miejscowa	--biopsja skóry/ tkanki podskórnej badanie histopatologiczne -dermoskopia -badania laboratoryjne (morfologia, biochemia, badanie ogólne moczu) -wywiad badanie fizykalne	Świadczenia zabiegowe – grupa 103 5.31.00.0000103 (pobyt 1)	[26, 41]

W tabeli poniżej zestawiono koszty poszczególnych świadczeń, w ramach których odbywa się diagnostyka do poszczególnych opcji terapeutycznych.

Tabela 29
Koszty diagnostyki do poszczególnych procedur terapeutycznych

Populacja	Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
laBCC	Świadczenia zabiegowe – grupa 103 5.31.00.0000103	15	8,32*	124,80	[15, 37]
mBCC	Świadczenia zabiegowe – grupa 103 5.31.00.0000103	15	10,03**	150,45	[15, 37]
laBCC/mBCC	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175)	11	52***	0,00 (uwzględnione w kosztach chemioterapii (patrz Tabela 12))	[15, 42]

*średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie wenerologii i dermatologii onkologicznej ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 [15]; **średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie onkologii ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 [15]; ***średnia cena punktu w lecznictwie szpitalnym w dziedzinie onkologii ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ [15]

W celu oszacowania średniej wartości diagnostyki w obrębie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego średni koszt zważono odsetkami stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych zaczerpniętych z badania ankietowego (zobacz Tabela 63). Średnią wartość diagnostyki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30
Średni koszt diagnostyki zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Opcja terapeutyczna	Częstość stosowania	Koszt jednostkowy diagnostyki [PLN]	Średni koszt diagnostyki przypadający na pacjenta [PLN]	Łączny koszt średni diagnostyki przypadający na pacjenta [PLN]	Źródła danych
laBCC					
Leczenie wspomagające (leczenie przeciwbólowe/opieka psychologiczna)	■	0,00	0,00	17,45*	[15, 41, 42, 37]
Terapia fotodynamiczna (PDT)	■	124,80	5,60		
Terapia miejscowa (np. imikwimod, krem 5-FU)	■	124,80	11,86		
Chemioterapia (cisplatyna)	■	0,00	0,00		
Leczenie rany	■	0,00	0,00		
dmBCC					
Leczenie wspomagające (leczenie przeciwbólowe/opieka psychologiczna)	■	0,00	0,00	12,54*	[15, 41, 42, 37]
Terapia fotodynamiczna (PDT)	■	150,45	4,26		
Terapia miejscowa (np. imikwimod, krem 5-FU)	■	150,45	8,27		
Chemioterapia (cisplatyna)	■	0,00	0,00		
Leczenie rany	■	0,00	0,00		

*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Monitorowanie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Zgodnie z opinią ekspertów założono, że pacjent odbywa wizyty kontrolne raz na 3 miesiące (średnio 4 wizyty w ciągu roku), przy czym koszty monitorowania stanu pacjentów leczonych z zastosowaniem zindywidualizowanego leczenia paliatywnego rozliczono w ramach świadczeń specjalistycznych 1-go typu [38]. Świadczenie to obejmujące ocenę stanu zdrowia świadczeniobiorcy w zakresie zidentyfikowanego problemu zdrowotnego lub ocenę przebiegu leczenia wobec postawionego wcześniej rozpoznania, w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz posiadane lub przedstawione wyniki badań dodatkowych [44]. Wycenę punktową wizyty zaczerpnięto z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” stanowiącego załącznik nr 5a do

Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38].

Tabela 31
Koszty monitorowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego

Populacja	Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
laBCC	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	3,5	8,32*	29,12	[15, 38]
mBCC	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	3,5	10,03**	35,11	[15, 38]

*średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie dermatologii i wenerologii ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 [15]; **średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie onkologii ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 [15]; #koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Poniżej zestawiono roczny oraz tygodniowy (zgodny z długością cyklu modelu) koszt monitorowania chorych stosujących zindywidualizowane leczenie przeciwnowotworowe.

Tabela 32
Koszty monitorowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – zestawienie

Populacja	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba porad/rok	Roczny koszt [PLN]	Koszt tygodniowy* [PLN]	Źródła danych
laBCC	29,12	4	116,48	2,24	[15, 38]
mBCC	35,11	4	140,44	2,70	[15, 38]

*skalkulowano przy założeniu 52 tygodni w roku

4.2.4.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą wismodegibu wiąże się z ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych (Aes, ang. *Adverse events*). W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia ciężkich oraz zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych u chorych z miejscowo zaawansowanym oraz przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym. Uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 w skali NCICTC (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0*), wymagające hospitalizacji oraz poważne zdarzenia niepożądane, które zostały zdefiniowane, jako zdarzenia niepożądane: prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia, skutkujące trwałym inwalidztwem, prowadzące do wystąpienia nieprawidłowości genetycznych lub wad wrodzonych. Założono, że leczenie tego typu zdarzeń niepożądanych odbywa się w warunkach szpitalnych, natomiast zdarzenia takie jak: zmęczenie, skurcze mięśni będą wymagały leczenia objawowego. Przyjęto, że uwzględnione ciężkie zdarzenia niepożądane występowały niezależnie od siebie,

tj. wymagały oddzielnego leczenia. Schematy leczenia zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych poprzez ankietę oraz w drodze bezpośredniej konsultacji.

Oszacowanie tygodniowych kosztów leczenia uwzględnionych zdarzeń niepożądanych wykonano w oparciu o liczbę występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla populacji z laBCC oraz mBCC występujących w trakcie trwania badania do czasu progresji choroby (dane z badania ERIVANCE [3]). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych obliczono jako sumę iloczynów kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz odsetka poszczególnych zdarzeń niepożądanych przypadających na liczbę pacjentoterapii z powodu AE na tydzień (całkowita liczba pacjentoterapii z powodu AE wynosi 7 907 tygodni [3]).

Liczba występujących zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 oraz oszacowany udział leczenia poszczególnych działań niepożądanych w tygodniowych pacjentoterapiach z powodu działań niepożądanych została przedstawiona w tabeli poniżej. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące, u co najmniej 2% pacjentów z BCC. Informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych dostarczone zostały przez Wnioskodawcę (zamieszczone w modelu w arkuszu „Adverse Events”).

Tabela 33
Liczba pacjentoterapii na tydzień z powodu występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 *

Zdarzenie niepożądane	Stopień ciężkości działań niepożądanych	Liczba epizodów AE	Częstość zdarzenia/pacjent/tydzień
Zmęczenie	3	4	0,05%
Skurcze mięśni	3	12	0,15%
Omdlenia	3	5	0,06%

*na podstawie danych zestawionych w arkuszu kalkulacyjnym „Adverse Events” modelu

Zdarzenia niepożądane typu zmęczenie, skurcze mięśni oraz omdlenie wymagać będą jedynie leczenia objawowego, dlatego w kosztach leczenia każdego z wymienionych działań niepożądanych uwzględniono koszt jednej porady specjalistycznej związanej z wystąpieniem danego zdarzenia. Koszt jednostkowy specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej przyjęto na podstawie wyceny ambulatoryjnego Świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11).

Tabela 34
Koszt jednostkowy porady ambulatoryjnej związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych (zmęczenie, skurcze mięśni, omdlenia)

Populacja	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
laBCC	W11 świadczenie specjalistyczne (1-go typu)	3,5	8,32*	29,12	[15, 38]
mBCC	W11 świadczenie specjalistyczne (1-go typu)	3,5	10,03**	35,11	[15, 38]

*średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie dermatologii i wenerologii; **średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie onkologii

Zmęczenie

Zespołem zmęczenia związanym z nowotworem określa się utrzymujące się uczucie zmęczenia lub wyczerpania związane z chorobą lub leczeniem przeciwnowotworowym, którego nasilenie nie jest proporcjonalne do bieżącej aktywności i wpływa na codzienne funkcjonowanie. Zmęczenie to różni się od zmęczenia odczuwanego przez zdrowe osoby, nie ustępuje także pod wpływem odpoczynku lub snu. Wobec ograniczonej wartości farmakoterapii, kluczowymi elementami postępowania są modyfikacja stylu życia i sposobu odżywiania oraz stosowanie metod nefarmakologicznych: aktywności fizycznej i technik relaksacyjnych oraz pomocy psychologicznej. Najwięcej dowodów przemawia za skutecznością aktywności fizycznej. W kilkudziesięciu badaniach klinicznych wykazano, że wysiłek fizyczny jest bezpieczny i dobrze tolerowany, znacząco zmniejszając objawy zmęczenia [25]. Chorych należy zachęcać do utrzymania poziomu aktywności możliwie najbardziej zbliżonego do zwykłego, a przede wszystkim do regularnych ćwiczeń. Kolejnym ważnym elementem postępowania pozafarmakologicznego jest modyfikacja stylu życia, definiowana „regułą 6 E”: *education* (edukacja), *energy conservation* (oszczędzanie energii), *exercise* (ćwiczenia fizyczne), *energy restoration* (odnawianie energii), *easing stress* (łagodzenie stresu) oraz *eating well* (prawidłowe odżywianie). Jej celem jest adaptacja chorych do zmęczenia, dostosowanie stylu życia do obniżonych rezerw czynnościowych oraz nauka oszczędnego gospodarowania energią [25]. Ponadto na podstawie *Catane 2007* [6], *Buss 2008* [5] ćwiczenia fizyczne są metodą postępowania nefarmakologicznego o dowiedzionych korzyściach terapeutycznych. Ponieważ aktywność fizyczna nie generuje kosztów z perspektywy NFZ nie uwzględniono ich w analizie. Przyjęto jedynie koszt porady ambulatoryjnej związanej z objawowym leczeniem zmęczenia (koszt jednostkowy przyjętego świadczenia – zobacz Tabela 34).

Skurcze mięśni

Na podstawie opinii eksperta medycznego pacjentom zalecana jest farmakoterapia preparatami tolperyzon, baclofen lub diazepam, jednakże terapia ta szybko jest odstawiana ze względu na uciążliwe działania niepożądane (bardzo niski *compliance*). Z tego powodu w analizie założono stosowanie leków średnio przez okres jednego tygodnia, przy czym w kalkulacji kosztów leczenia założono zużycie pełnych opakowań leków. Poniżej zestawiono dostępne w Polsce preparaty wskazane przez eksperta medycznego. Ceny oraz schemat dawkowania zaczerpnięto z portalu internetowego Medycyna Praktyczna [14].

Tabela 35
Zestawienie leków stosowanych w leczeniu skurczu mięśni

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa	Dawka/skład	Opak.	Cena detaliczna	Dawkowanie	Źródło
Tolperyzon	Mydocalm	50 mg	30 tabl.	15,93	Dorośli zwykle 150–450 mg/d w 3 daw. Podz.	[14]
	Tolperis VP	50 mg	30 tabl.	30,19		
	Tolperis VP	50 mg	90 tabl.	51,73		

Baklofen	Baclofen Polpharma	10 mg	50 tabl.	11,17	Indywidualnie, dorośli początkowo 5 mg 3 x/d, następnie zwiększać dawkę dobową co 3 dni o 5 mg do uzyskania pożądanego efektu. Dawka podtrzymująca zwykle 30–75 mg/d , dawka maks. – 100 mg/d (w 3–4 daw. Podz.).	[14]
	Baclofen Polpharma	25 mg	50 tabl.	14,08		
Diazepam	Neorelium	5 mg	20 tabl.	11,73	Należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę i stosować leczenie najkrócej, jak to możliwe. Zmniejszanie dawki należy zawsze przeprowadzać stopniowo, pod ścisłą kontrolą lekarską. Stany zwiększonego napięcia mięśniowego: 2– 15 mg/d w daw. Podz., w ciężkich przypadkach do 60 mg/d .	[14]
	Relanium	2 mg	20 tabl.	10,36		
	Relanium	5 mg	20 tabl.	13,44		

Preparaty tolperyzon, baclofen i diazepam nie są refundowane w leczeniu skurczu mięśni, dlatego koszty farmakoterapii pokrywane będą w całości przez pacjenta. Poniższa tabela zestawia średnie tygodniowe zużycie poszczególnych preparatów w postaci zużytych mg oraz opakowań leków. Koszt terapii ww. lekami, przy uwzględnieniu kosztu zakupu pełnych opakowań, oszacowano jako średnią z kosztów preparatów o najniższej cenie za tygodniową terapię dla poszczególnych substancji czynnych (w poniższej tabeli wyszczególniono najniższe koszty poprzez pogrubienie).

Tabela 36
Koszt tygodniowej farmakoterapii (w oparciu o dane z Tabela 35)

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa	Liczba mg w opak.	Dawka dobową [mg]	Zużycie leku/tydź. [mg]	Zużycie leku/tydź. [opak.]	Koszt zużytych opak. (persp. wspól./NFZ) [PLN]	Średni koszt leczenia z persp. wspólnej/NFZ [PLN]
Tolperyzon	Mydocalm	1500	300*	2100	2	31,86/0,00	26,07 ⁸ /0,00
	Tolperis VP	1500			2	60,38/0,00	
	Tolperis VP	4500			1	51,73/0,00	
Baklofen	Baclofen Polpharma	500	52,5**	367,5	1	11,17/0,00	26,07 ⁸ /0,00
	Baclofen Polpharma	1250			1	14,08/0,00	
Diazepam	Neorelium	100	37,5***	262,5	3	35,19/0,00	

	Relanium	40			7	72,52/ 0,00	
	Relanium	100			3	40,32/ 0,00	

persp. – perspektywa, współ. – wspólna., opak. – opakowanie; *średnia arytmetyczna 150 mg oraz 450 mg; **średnia arytmetyczna z wartości 30 mg i 75mg; ***średnia arytmetyczna wartości 15 mg i 60 mg; §średnia arytmetyczna z wartości 31,86 PLN, 11,17 PLN oraz 35,19 PLN

Ponadto uwzględniono koszt porady ambulatoryjnej związanej z objawowym leczeniem skurczu mięśni (koszt jednostkowy przyjętego świadczenia – zobacz Tabela 34). Poniżej zestawiono łączny koszt związany z leczeniem skurczu mięśni.

Tabela 37
Łączny koszt leczenia skurczu mięśni

Zdarzenie niepożądane	laBCC	mBCC	Źródło
Porada ambulatoryjna	29,12	35,11	Tabela 34
Farmakoterapia	26,07	26,07	Tabela 36
Łączny koszt	55,19	61,18	-

Omdlenie

Na podstawie opinii eksperta medycznego nie stosuje się żadnego leczenia profilaktycznego omdleń. Dlatego jako koszt leczenia omdleń uwzględniono jedynie koszt jednej porady specjalistycznej (patrz Tabela 34).

Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Na podstawie informacji o rodzaju zdarzeń niepożądanych występujących w związku ze stosowaniem wismodegibu oraz częstości ich występowania (Tabela 33), a także korzystając z przedstawionych danych dotyczących kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 33, Tabela 34, Tabela 35) w poniższej tabeli przedstawiono średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przypadający na jednego pacjenta na tydzień.

Tabela 38
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu wismodegibu

Zdarzenie niepożądane	Częstość zdarzenia/ pacjent/tydzień	Koszt/zdarzenie z perspektywy wspólnej/NFZ	Średni koszt z perspektywy wspólnej/NFZ/ tydzień
laBCC			
Zmęczenie	0,05%	29,12 / 29,12	0,12 / 0,08
Skurcze mięśni	0,15%	55,19/ 29,12	
Omdlenia	0,06%	29,12 / 29,12	

Zdarzenie niepożądane	Częstość zdarzenia/ pacjent/tydzień	Koszt/zdarzenie z perspektywy wspólnej/NFZ	Średni koszt z perspektywy wspólnej/NFZ/ tydzień
dmBCC			
Zmęczenie	0,05%	35,11 / 35,11	0,13 / 0,09
Skurcze mięśni	0,15%	61,18 / 35,11	
Omdlenia	0,06%	35,11 / 35,11	

4.2.5. Parametry modelu

4.2.5.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Płeć oraz wiek

Rozkład płci oraz średni wiek pacjentów w uwzględnionych populacjach został zaczerpnięty z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym wykorzystanym do oszacowania prawdopodobieństw przejść w modelu oraz włączonym do analizy efektywności klinicznej [12].

Tabela 39
Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek mężczyzn

Parametr	Wartość	Źródła danych
Średni wiek [lata]	61,4	ERIVANCE [3]
Odsetek mężczyzn [%]	55,6	ERIVANCE [3]

4.2.5.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń

Progresja lub zgon – wismodegib

W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść do stanu „progresja choroby” oraz „zgon” dla ustalonych cykli modelu (długość cyklu = 1 tydzień) z krzywych *Kapłana-Meiera* sczytano dane o przeżyciu/przeżyciu bez progresji choroby, a następnie do uzyskanych danych dopasowano krzywe parametryczne: wykładniczą, *Weibulla*, *Gamma*, log-normalną oraz log-logistyczną przy użyciu procedury PROC LIFEREG w programie SAS v9.2. Dopasowanie to wymagało oszacowania parametrów (λ , γ) dopasowanej krzywej. Jakość dopasowania została oceniana poprzez kryterium informacyjne Akaikego (AIC) oraz wzrokowa ocenę dopasowania (szczegóły przeprowadzonej oceny zamieszczono w załączniku 5.4, str. 106).

Krzywa wykładnicza była najlepiej dopasowaną krzywą dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z laBCC. Na podstawie kryterium AIC najlepiej dopasowaną krzywą do OS dla pacjentów z mBCC była krzywa parametryczna *Gamma*. Jednakże nie była ona zbieżna i nie uwzględniono jej w ramach analizy podstawowej. Wybrano natomiast drugą w kolejności najlepiej dopasowaną

krzywą, tj. log-normalną. Parametry najlepiej dopasowanych krzywych parametrycznych (oraz testowanych w analizie wrażliwości) do krzywych *Kapłana-Meiera* dla OS w ramieniu wismodegibu przedstawia Tabela 40.

Tabela 40
Parametry krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do krzywych *Kapłana-Meiera* dla OS

Populacja	Krzywa parametryczna dopasowana do OS K-M	Lambda (λ)	Gamma (γ)
Analiza podstawowa			
laBCC	wykładnicza	0,0002	1,000
mBCC	log-normalna	6,850	0,946
Analiza wrażliwości – kolejna najlepiej dopasowana krzywa parametryczna			
laBCC	log-normalna	8,137	1,477
mBCC	log-logistyczna	0,000003	1,902

W analizie podstawowej przyjęto ocenę wystąpienia progresji choroby dokonaną przez niezależny komitet oceniający (IRF). Założenie takie ma charakter konserwatywny. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym PFS wyznaczono na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (INV). Na podstawie statystyki AIC najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną do krzywej *Kapłana-Meiera* dla PFS (określonej zarówno dla danych ocenianych przez prowadzącego badanie (INV), jak i niezależny komitet oceniający (IRF)) w grupie pacjentów z laBCC była krzywa log-normalna. W grupie pacjentów z mBCC najlepiej dopasowana była krzywa log-logistyczna dla danych ocenianych przez IRF, oraz log-normalna dla danych ocenianych przez INV.

Poniższa tabela zestawia parametry najlepiej dopasowanych krzywych parametrycznych dla wismodegibu do krzywych *Kapłana-Meiera* dla PFS. Założono, że prawdopodobieństwo pozostania w stanie PFS (bez progresji lub zgonu) w każdym punkcie czasowym jest równe różnicy w proporcji pacjentów pozostających w PFS w czasie t_x i t_{x+1} .

Tabela 41
Parametry krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do krzywych *Kapłana-Meiera* dla PFS

Krzywa parametryczna dopasowana do PFS K-M	Lambda (λ)	Gamma (γ)
laBCC		
log-normalna (IRF) – analiza podstawowa	5,778	1,054
log-normalna (INV) – analiza wrażliwości	6,191	1,105
mBCC		

Krzywa parametryczna dopasowana do PFS K-M	Lambda (λ)	Gamma (γ)
log-logistyczna (IRF) – analiza podstawowa	5,743	0,616
log-normalna (INV) – analiza wrażliwości	5,888	0,797

W analizie podstawowej przyjęto, że krzywa log-normalna oraz krzywa log-logistyczna posłużyły wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia wolnego od progresji choroby w rozważanym horyzoncie czasowym odpowiednio dla pacjentów z IaBCC oraz mBCC (w ramach analizy wrażliwości rozważono drugie w kolejności najlepiej dopasowane krzywe, model natomiast dopuszcza możliwość przetestowania wszystkich analizowanych krzywych). Prawdopodobieństwo przejścia do stanu „progresja choroby” lub „zgon” ze stanu wyjściowego PFS w czasie t obliczono według wzoru:

$$P_{zgon/progresja} = 1 - \frac{S(t)_{PFS}}{S(t-1)_{PFS}}$$

gdzie t oznacza kolejny cykl modelu, a $S(t)$ oznacza prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby.

W celu ograniczenia wpływu modelowanych danych na wyniki analizy w modelu można określić moment czasowy, od którego prawdopodobieństwo z krzywych KM przybliżane jest prawdopodobieństwem wymodelowanym poprzez krzyweHFe parametryczne. W analizie podstawowej założono, że prawdopodobieństwo przejść w całym okresie horyzontu czasowego zostanie przybliżone prawdopodobieństwem wymodelowanym z krzywych parametrycznych. W modelu można określić moment, od którego używane są dane ekstrapolowane (oszacowane przy użyciu krzywych parametrycznych).

Dane źródłowe znajdują się w modelach ekonomicznych w arkuszach: „Parametric-KM Plot”, „KM PFS”, „KM OS”, „PFS Parameters (IRF)”, „PFS Parameters (INV)”, „OS Parameters”, „OS Parameters Komp”.

Zgon – zindywidualizowane leczenie paliatywne

Objawowy rak podstawnokomórkowy z przerzutami odległymi (dmBCC)

Do oceny przeżycia w ramieniu komparatora w populacji osób z objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi posłużono się badaniem *McCusker 2014* [16] przeprowadzonym w celu oceny całkowitej przeżywalności chorych na mBCC, na podstawie przeglądu opisów przypadków, opublikowanych w latach 1981-2011 i spełniających następujące, predefiniowane kryteria włączenia: rozpoznanie pierwotnego BCC zlokalizowanego na skórze, obecność potwierdzonego patologicznie przerzutu BCC, nie stanowiącego wyniku bezpośredniej inwazji komórek nowotworu z ogniska pierwotnego oraz obecność w opisie przypadku informacji o okresie obserwacji.

Do opisywanej analizy włączono 100, z czego 19 włączono do analizy klinicznej. Do analizy klinicznej [12] włączono wyniki opisane dla 19 chorych z dmBCC (na podstawie następujących kryteriów włączenia: rozpoznanie dmBCC oraz zastosowanie zindywidualizowanego leczenia

paliatywnego (przy czym nie zastosowano chirurgii ani radioterapii)) spośród 100 przypadków mBCC opisanych w analizie *McCusker 2014* [16]. W tym 6 pacjentów, u których zastosowano chemioterapię, u większości opartą na pochodnej platyny oraz 13 pacjentów, u których zastosowano wyłącznie leczenie wspomagające (brak aktywnego leczenia). Natomiast w niniejszej analizie ekonomicznej spośród wyżej wymienionych pacjentów uwzględniono jedynie chorych, dla których okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące. Postąpiono tak, z uwagi na kryterium wykluczenia określonym w badaniu *ERIVANCE* [3], dotyczącym oczekiwanej długości życia <12 tygodni.

Do analizy przeżycia włączono dodatkowo 3 osoby z przerzutami odległymi, z okresem obserwacji ≥ 3 miesiące, dla których nie było informacji o zastosowanym sposobie leczenia (tj. nie było możliwości określenia czy zostało zastosowane leczenie chirurgiczne bądź radioterapia). Powyższe założenie oraz założenie dotyczące włączenia do analizy osób, dla których okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące są założeniami konserwatywnymi.

Poniżej zestawiono dane zaczerpnięte z analizy *McCusker 2014* [16], stanowiące podstawę obliczeń przeżycia całkowitego w grupie zindywidualizowanego leczenia paliatywnego.

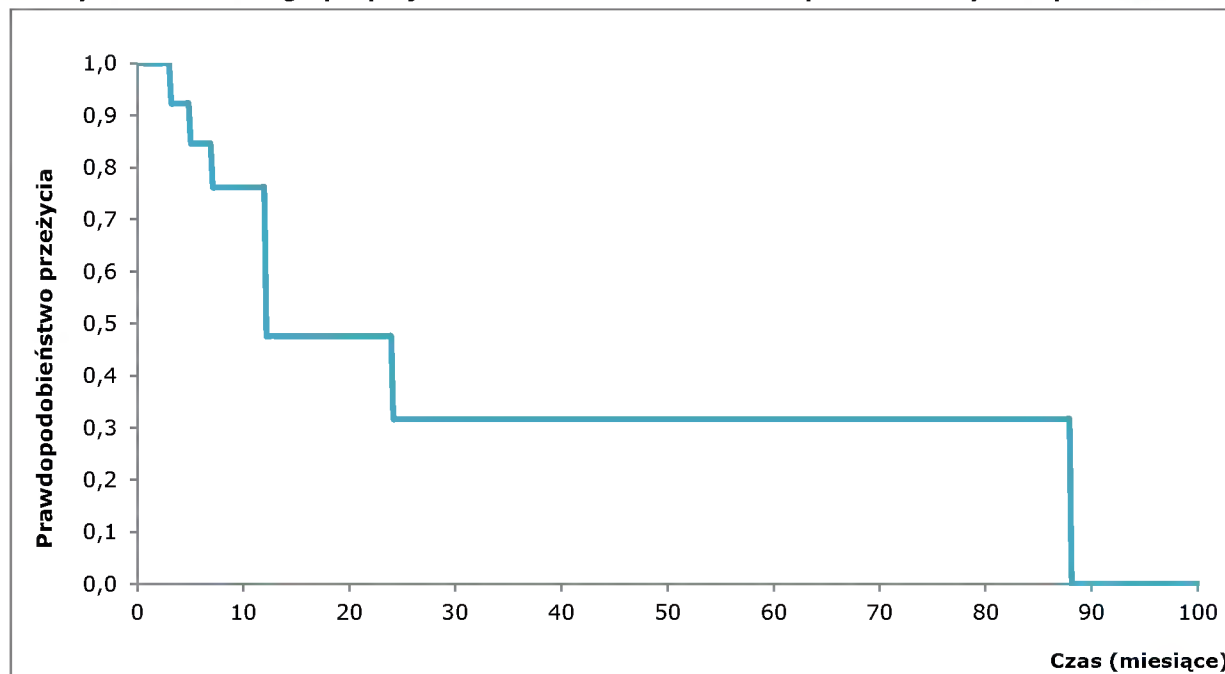
Tabela 42
Wyniki zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w populacji dmBCC (*McCusker 2014* [16])

Interwencja	ID przypadku	OS [liczba miesięcy]	Ostatni status OS [przeżycie; zgon]
Brak leczenia aktywnego	<i>Junor 1992</i>	7	Zgon
	<i>Mikhail 1986</i>	19	Przeżycie
	<i>Pena 2009</i>	48	Przeżycie
	<i>Postlethwaite 1990</i>	12	Przeżycie
	<i>Smith 1983</i>	12	Zgon
Chemioterapia	<i>Bason 1990</i>	24	Zgon
	<i>Elghissassi 2009</i>	5	Zgon
	<i>Kim 2009</i>	12	Zgon
	<i>Kleinberg 1982</i>	3	Zgon
	<i>Wieman 1983</i>	9	Przeżycie
Brak danych	<i>Lamon 2009</i>	6	Przeżycie
	<i>Nangla 2001</i>	12	Zgon
	<i>Von Domarus 1984</i>	88	Zgon

Na podstawie powyższych danych (Tabela 42) dotyczących pacjentów z przerzutami odległymi, nie stosujących leczenia chirurgicznego ani radioterapii, o co najmniej 3-miesięcznym okresie

obserwacji została wygenerowana krzywa *Kaplana-Meiera*^{2,3} dotycząca przeżycia całkowitego (zobacz Wykres 1).

Wykres 1
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów z dmBCC w ramieniu komparatora – krzywa *Kaplana-Meiera*



Mediana przeżycia całkowitego została obliczona jako punkt przecięcia krzywej *Kaplana-Meiera* z poziomą prostą odpowiadającą przeżyciu całkowitemu 50% populacji (innymi słowy: mediana przeżycia całkowitego to moment zgonu pacjenta który powoduje, że odsetek żyjących i obserwowanych wciąż w badaniu pacjentów spada do lub poniżej 50%). Mediana przeżycia całkowitego w ramieniu komparatora dla populacji dmBCC wyniosła 12 miesięcy.

Wyznaczanie krzywych oraz mediany zostało wykonane przy użyciu programu R 3.1.2 z wykorzystaniem pakietów *survival* oraz *survMisc*.

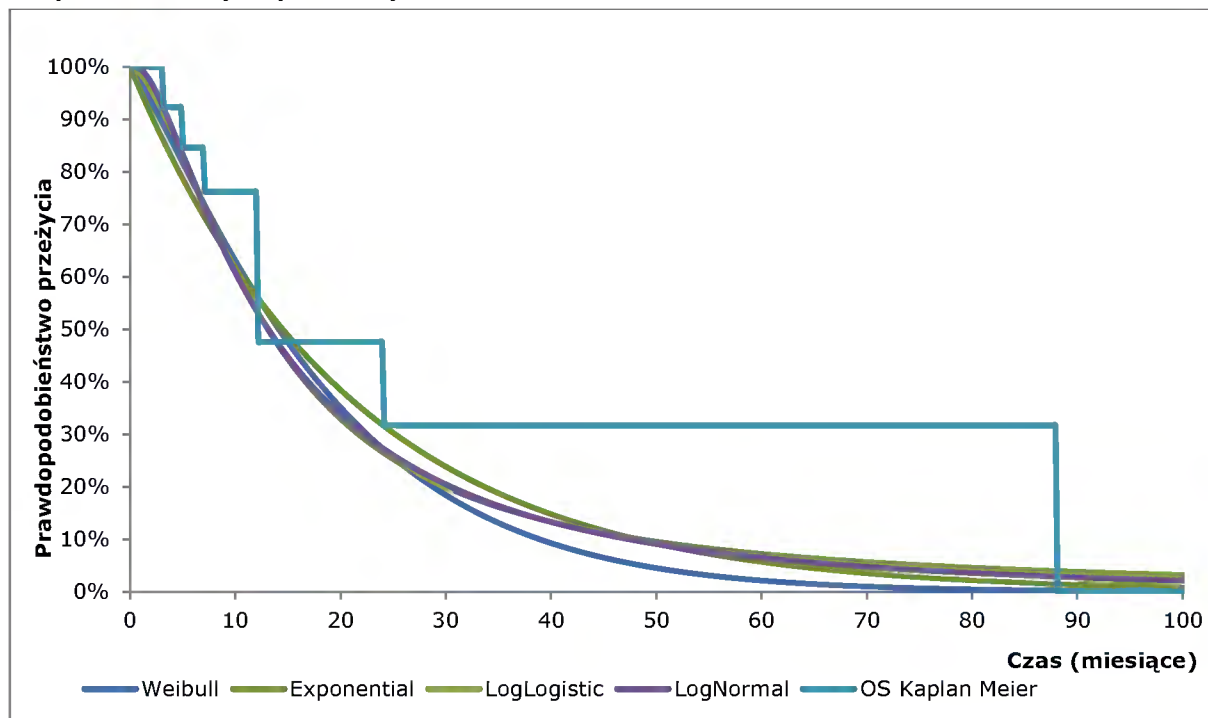
W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść do stanu „zgon” dla ustalonych cykli modelu szczytano z krzywej *Kaplana-Meiera* dane o przeżyciu, a następnie do uzyskanych danych dopasowano krzywe parametryczne: wykładniczą, *Weibulla*, log-normalną oraz log-logistyczną. Dopasowanie zostało przeprowadzone metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem narzędzia „*Solver*” dostępnego w programie *Microsoft Excel*. Metoda regresji nieliniowej polegała na takim doborze (z wykorzystaniem narzędzia „*Solver*”) parametrów krzywych parametrycznych, aby suma kwadratów różnic pomiędzy wartością przeżycia całkowitego (wyznaczoną w oparciu o dane odczytane z krzywej *Kaplana-Meiera*) i wartością z krzywej parametrycznej była minimalna dla każdego punktu w czasie t.

² Kaplan EL, Meier P. *Nonparametric estimation from incomplete observations*. Journal of the American Statistical Association. 1958;53:457–81.

³ Janet Peacock, Dr Philip Peacock, *Oxford Handbook of Medical Statistics, Chapter 8*, Oxford University Press, 2011

Na poniższym wykresie zestawiono wyznaczoną w oparciu o badanie *McCusker 2014* [16] krzywą przeżycia oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne.

Wykres 2
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów z dmBCC w ramieniu komparatora – krzywa Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne



Prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w kolejnych cyklach modelu obliczono według wzoru:

$$P_{zgon} = 1 - \frac{S(t)}{S(t-1)}$$

gdzie t oznacza kolejny cykl modelu, a $S(t)$ oznacza prawdopodobieństwo zgonu w czasie t .

Poniższa tabela zestawia parametry dopasowanych krzywych parametrycznych dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego.

Tabela 43
Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywej przeżycia wyznaczonej w oparciu o dane z badania *McCusker 2014* [16]

Parametr	Krzywe parametryczne – zindywidualizowane leczenie paliatywne			
	Wykładnicza	Weibulla	Log-logistyczna	Log-normalna
Wzór	=EXP(-parametr_a*t)	=EXP(-parametr_a*(t^ parametr_b))	=1/(1+ parametr_a* t^ parametr_b)	= 1 - ROZKŁAD.NORMALNY(((LN(t) - parametr_a) / parametr_b); 0;1;PRAWDA)
Parametr a*	0,01100	0,00529	0,00115	4,04478
Parametr b*	-	1,18432	1,67463	1,00055
Suma kwadratów różnic	0,01666	0,01196	0,00842	0,00725

Parametr	Krzywe parametryczne – zindywidualizowane leczenie paliatywne			
	Wykładnicza	Weibulla	Log-logistyczna	Log-normalna
Optymalna krzywa	Log-normalna			

t – okres czasu, którego jednostką jest przyjęty w modelu jednotygodniowy cykl; * w tabeli przedstawiono parametry zaokrąglone do pięciu miejsc po przecinku, natomiast w modelu wykorzystano wartość dokładną obliczoną z wykorzystaniem narzędzia Solver

W oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą i przedstawiony wyżej wzór wyznaczono prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w ramieniu komparatora.

Miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy (laBCC)

Z uwagi na ograniczony dostęp dowodów naukowych dla populacji z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym w wyznaczeniu przeżycia całkowitego w grupie komparatora wskazanej populacji (laBCC) posłużono się wynikiem serii badań ankietowych przeprowadzonych wśród panelu ekspertów medycznych, tzw. metoda delficka (ang. *Delphi-panel survey*) przedstawionym w pracy *Mikudina 2014* [17]. Celem pracy *Mikudina 2014* [17] było uzyskanie danych o przeżyciu w populacji laBCC oraz mBCC wykorzystanych w procesie adaptacji modelu korporacyjnego, oceniającego skuteczność zastosowanie wismodegibu, do warunków lokalnych, tj. węgierskich.

Według pracy *Mikudina 2014* [17] mediana przeżycia całkowitego w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii stosujących leczenie standardowe wynosi 48 miesięcy. Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu skalkulowano na podstawie standardowej formuły:

$$P_{zgon} = \frac{-\ln(0,5)}{\text{mediana OS}^t}$$

gdzie medianę OS wyrażono w tygodniach, poprzez następujące przeliczenie $48 \times (365,25/12/7)$.

Zgon – stan „brak progresji choroby”

W modelu do określenia ryzyka zgonu pacjenta w stanie „brak progresji choroby” wykorzystano dane GUS przedstawione w formie tablic trwania życia dla roku 2013 [13]. Roczne prawdopodobieństwa zgonu przedstawiono w Aneksie (rozdział 5.7, Tabela 70).

W modelu posłużono się średnimi wartościami prawdopodobieństw zgonu z przyczyn naturalnych ważonymi odsetkami pacjentów danej płci. Zakładając wykładniczy rozkład ryzyka zgonu w czasie, roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczone zostały na prawdopodobieństwa tygodniowe (tydzień = 1/52 roku), odpowiadające długości cyklu modelu przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{\frac{1}{52}}$$

4.2.5.3. Współczynnik *compliance*

W analizie uwzględniono wskaźnik *compliance* na poziomie 94,02% dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym BCC i 96,25% dla pacjentów z objawowym BCC z przerzutami odległymi, co jest zgodne ze średnią intensywnością dawkowania produktu leczniczego Erivedge® w badaniu ERIVEDGE [3]. Informacje o wskaźniku *compliance* dostarczone zostały przez Wnioskodawcę.

4.2.5.4. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych raka podstawnokomórkowego przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: *Medline* przez *PubMed*, w medycznym serwisie internetowym CRD (wyszukiwanie zakończono dnia 30.12.2014 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [4]. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczności pacjentów w stanie przed progresją choroby (choroba stabilna, całkowita odpowiedź na leczenie lub częściowa odpowiedź na leczenie), po operacji oraz po wystąpieniu progresji. W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE.

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

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

Strategię wyszukiwania użyteczności w bazie *Pubmed* oraz *CRD* wraz z diagramem opisującym wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.9.

Odnaleziono 1 publikację, w której podano użyteczności do analizowanych stanów zdrowotnych w modelu (tj. przed progresją (odpowiedź na leczenie, choroba stabilna), po progresji choroby). W publikacji *Shingler 2013* [28] podano zestaw użyteczności obliczony metodą TTO w populacji ogólnej UK u pacjentów z aBCC (zarówno miejscowo zaawansowany BCC, jak i przerzutowy BCC nie był wyróżniony spośród analizowanych pacjentów). Użyteczności zdrowia w badaniu *Shingler 2013* [28] definiowane były z uwzględnieniem rozmiaru guza: 2 cm (mały) lub 6 cm (duży). Pacjenci w badaniu *ERIVANCE* [3] byli podzieleni na subpopulacje z rozmiarem guza <2 cm (mały), 2-6 cm (średni) oraz >6 cm (duży). Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z rozmiarem guza pomiędzy 2 i 6 cm oszacowane zostały jako średnia wartość użyteczności stanów zdrowia oszacowana metodą TTO dla pacjentów z guzem o rozmiarze 2 cm oraz 6 cm. Ponadto wyniki badania *Shingler 2013* [28] wskazują na obniżenie użyteczności stanu zdrowia o 0,02 w związku z występowaniem zmian wieloogniskowych. Poniższa tabela przedstawia użyteczności stanów zdrowia w zależności od

wielkości oraz ilości zmian zaczerpnięte z badania *Shingler 2013* [28] oraz skalkulowane w oparciu dane z wymienionego badania.

Tabela 44
Zestawienie użyteczności stanów zdrowia

Stan zdrowia	Rozmiar zmiany	Użyteczność	Źródła danych
„odpowiedź całkowita”	-	0,94	[28]
„odpowiedź częściowa”	2 cm	0,88	[28]
	2-6 cm	0,85	Skalkulowane w oparciu o [28]
	6 cm	0,82	[28]
„choroba stabilna”	2 cm	0,82	[28]
	2-6 cm	0,79	Skalkulowane w oparciu o [28]
	6 cm	0,76	[28]
„progresja choroby”	2 cm	0,74	[28]
	2-6 cm	0,71	Skalkulowane w oparciu o [28]
	6 cm	0,67	[28]
Zmiany wieloogniskowe	-	-0,02*	Skalkulowane w oparciu o [28]

*obniżenie użyteczności o 0,02 (różnica pomiędzy użytecznościami dla stanów choroba stabilna zmiana wieloogniskowa o wielkości 2 cm” vs „choroba stabilna + zmiana 2 cm”)

Wartości użyteczności stanów zdrowia dla chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) oraz objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi (dmBCC) zostały skalkulowane jako średnia ważona proporcją pacjentów z zadaną wielkością zmiany: <2 cm, 2-6 cm oraz >6 cm w poszczególnych stanach zdrowia (choroba stabilna – SD, odpowiedź całkowita – CR, odpowiedź częściowa – PR oraz progresja choroby – PD).

Tabela 45
Użyteczności stanów zdrowia ważone wielkością zmiany

Stan zdrowia	Wielkość zmiany	% chorych [3]^		Użyteczność**	Użyteczność ważona wielkością zmiany	
		laBCC	dmBCC*		laBCC	dmBCC
„odpowiedź całkowita”	-	-	-	0,94	0,94	0,94
„odpowiedź częściowa”	2 cm	13%	55%	0,88	0,85	0,86
	2-6 cm	63%	36%	0,85		
	6 cm	25%	9%	0,82		
„choroba stabilna”	2 cm	5%	30%	0,82	0,78	0,80
	2-6 cm	52%	65%	0,79		
	6 cm	43%	5%	0,76		
„progresja choroby”	2 cm	13%	0%	0,74	0,70	0,71
	2-6 cm	50%	100%	0,71		
	6 cm	38%	0%	0,67		

*w oparciu o dane dla mBCC; **na podstawie Tabela 44; ^dane dostarczone przez Wnioskodawcę (zamieszczone w modelu w arkuszu „Utilities”)

Wartość użyteczności dla stanu zdrowia PFS oszacowano jako średnią ważoną liczebnością pacjentów w stanie SD, CR lub PR. Ponieważ odsetki pacjentów w stanach SD, CR lub PR zmieniają się w czasie, upraszczając ten dynamiczny proces, użyteczność stanu zdrowia pacjentów oszacowano jako średnią ważoną liczebnością pacjentów w poszczególnych trzech stanach w czasie od 0 do 300 dni i powyżej 300 dni zaczerpnięte z badania *ERIVANCE* [3] (kalkulacje rozkładu pacjentów w danych stanach zdrowotnych znajdują się w modelach dołączonych do niniejszej analizy – arkusz kalkulacyjny „Prop SD vs ORR”).

Tabela 46
Wartość użyteczności dla stanu „brak progresji choroby”

Stan zdrowia	% chorych [3]		Użyteczność ważona wielkością zmiany**		Użyteczność w stanie PFS ważoną uzyskaną odpowiedzią na leczenie	
	laBCC	dmBCC*	laBCC	dmBCC	laBCC	dmBCC
„odpowiedź całkowita”	34%	0%	0,94	0,94	0,87	0,85
„odpowiedź częściowa”	52%	86%	0,85	0,86		
„choroba stabilna”	14%	14%	0,78	0,80		

*w oparciu o dane dla mBCC; **na podstawie Tabela 45

Poniżej zamieszczono kalkulację użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia chorych z laBCC oraz dmBCC, w której posłużono się odsetkami pacjentów z wieloogniskowymi zmianami znajdujących się w poszczególnych stanach zdrowia w oparciu o badanie *ERIVANCE* [3]. Dla stanu PFS odsetki pacjentów ze zmianami wieloogniskowymi oszacowano na podstawie danych o wielkości zmian dla stanów CR, PR oraz SD oraz odsetków pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach na podstawie wyników badania *ERIVANCE* [3].

Tabela 47
Wartość użyteczności ważona proporcją pacjentów z wieloogniskowymi zmianami

Stan zdrowia	% chorych ze zmianami wieloogniskowymi [3]		Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zmian wieloogniskowych§	Użyteczność stanu PFS ważoną uzyskaną odpowiedzią na leczenie [¶]	
	laBCC	dmBCC*		laBCC	dmBCC
„progresja choroby”	25%	0%	0,02	0,69	0,71
„stan zdrowia wolny od progresji”	35%**	87%***		0,86	0,84

*w oparciu o dane dla mBCC; **oszacowano jako $36\% \times 34\% + 41\% \times 52\% + 35\% \times 14\%$; ***oszacowano jako $0\% + 91\% \times 86\% + 65\% \times 14\%$; §zobacz Tabela 44; ¶zobacz Tabela 45 i Tabela 46

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności wraz ze źródłem ich pochodzenia wykorzystane w modelach farmakoekonomicznych, odpowiadające rozważanym stanom zdrowotnym w poszczególnych populacjach pacjentów (laBCC, dmBCC).

Tabela 48
Użyteczności stanów zdrowia w populacji IaBCC oraz mBCC wykorzystane w modelu farmakoekonomicznym

Stan zdrowia	Użyteczność		Źródła danych
	IaBCC	mBCC	
„progresja choroby”	0,69	0,71	Shingler 2013 [28] ERIVANCE [3]
„stan zdrowia wolny od progresji”	0,86	0,84	Shingler 2013 [28] ERIVANCE [3]

4.2.5.5. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka podstawnokomórkowego przedstawiono poniżej.

4.2.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 49. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Parametry kosztowe [PLN]			
Koszt wismodegibu / cykl	[REDACTED]	-	Na podstawie informacji od Wnioskodawcy (zobacz rozdz. 4.2.4.2; Tabela 5, str. 27 oraz rozdz. 4.2.4.3; Tabela 6, str. 30)
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego / cykl	86,76 / 86,76	116,44 / 116,44 (= (5 274,88+780,00)/52)	Koszt według taryfikatorów NFZ, zobacz rozdział 4.2.4.6.1 (Tabela 27, str. 46) / koszt diagnostyki przyjęto na takim samym poziomie co świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia czerniaka złośliwego skóry” wemurafenibem o wycenie rocznej w wysokości 101,44 punktów oraz koszenie świadczenia 5 274,88 PLN ze względu na zbliżony profil badań wymaganych przy monitorowaniu tych terapii
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych / cykl	laBCC: 0,08 / 0,12 dmBCC: 0,09 / 0,13	-	Zobacz rozdział 4.2.4.7 (Tabela 38, str. 53)
Koszty jednostkowe /krótkotrwałe zindywidualizowanego leczenia paliatywnego + koszt kwalifikacji do procedur wchodzących w skład zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	laBCC: 913,73 (896,28 + 17,45) / 1 475,14 (1 457,69 + 17,45) dmBCC: 555,06 (542,52 + 12,54) / 1 022,67 (1 010,13 + 12,54)	III linia leczenia: laBCC: 1 268,91 / 1 827,98 dmBCC: 637,64 / 1 197,24 I linia leczenia: laBCC: 474,09 / 1 080,98 dmBCC: 463,47 / 885,07	Koszty jednostkowe według taryfikatorów NFZ, Obwieszczenia MZ zużycie na podstawie opinii ekspertów medycznych zobacz rozdział 4.2.4.5.6 (str. 40) oraz 4.2.4.6.2 (str. 46) / w analizie wrażliwości częstość stosowania poszczególnych metod leczenia zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przyjęto w oparciu o dane dla I oraz III linii leczenia chorych z aBCC (szczegóły zobacz rozdz. 5.8.3, str.119, Tabela 76)
Koszt stałe zindywidualizowanego leczenia paliatywnego + koszt monitorowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	laBCC: 2,66 (0,42 + 2,24) / 7,98 (5,74 + 2,24) dmBCC: 3,34 (0,64 + 2,70) / 11,45 (8,75 + 2,70)	III linia leczenia: laBCC: 2,84 / 10,45 dmBCC: 3,66 / 15,83 I linia leczenia:	Koszt według taryfikatorów NFZ, zużycie na podstawie opinii ekspertów medycznych zobacz rozdział 4.2.4.5.6 (str. 40) oraz 4.2.4.6.2 (str. 46). / w analizie wrażliwości częstość stosowania

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
	Parametry dotyczące skuteczności		
Przeżycie wolne od progresji choroby (wismodegib)	laBCC: log-normalna (IRF) dmBCC: log-logistyczna (IRF)	laBCC: 2,54 / 6,34 dmBCC: 3,06 / 7,62	poszczególnych metod leczenia zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przyjęto w oparciu o dane dla I oraz III linii leczenia chorych z aBCC (szczegóły zobacz rozdz. 5.8.3, str.119, Tabela 76)
Przeżycie całkowite (wismodegib)	laBCC: log-normalna (INV) dmBCC: log-normalna (INV)		Źródło danych: ERIVANCE [3] w oparciu o najlepiej dopasowane krzywe przeżycia, gdzie ocenę wystąpienia progresji choroby dokonana została przez niezależny komitet oceniający (IRF) (zobacz rozdz. 4.2.5.2, Tabela 41, str. 55) / w ramach analizy wrażliwości testowano przeżycie w oparciu o najlepiej dopasowane krzywe, gdzie PFS wyznaczono na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (INV) (Tabela 41, str. 55)
Przeżycie całkowite (wismodegib)	laBCC: wykładnicza dmBCC: log-normalna	laBCC: log-normalna dmBCC: log-logistyczna	Źródło danych: ERIVANCE [3] w oparciu o najlepiej dopasowane krzywe przeżycia (zobacz rozdz. 4.2.5.2, Tabela 40, str. 55) / w ramach analizy wrażliwości testowano przeżycie w oparciu o drugie w kolejności najlepiej dopasowane krzywe (Tabela 40, str. 55)
Przeżycie całkowite (zindywidualizowane leczenie paliatywne)	laBCC: rozkład wykładniczy w oparciu o medianę przeżycia całkowitego dmBCC: log-normalna	laBCC: log-normalna dmBCC: log-logistyczna	Źródło danych: McCusker 2014 [16] (dmBCC), Mikudina 2014 [17] (laBCC) Dla dmBCC w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia, natomiast dla laBCC w oparciu o medianę przeżycia (zobacz rozdz. 4.2.5.2) / w ramach analizy wrażliwości dla populacji dmBCC testowano przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą (Tabela 43, str. 59) dla populacji laBCC wykorzystano informację dot. Overall OS (przyjęto, że parametr ten odpowiada maksymalnemu przeżyciu całkowitemu w populacji laBCC). Na podstawie ww. parametru oraz mediany OS przeprowadzono dopasowanie krzywych

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczności stanów zdrowia	<p>„progresja choroby”: laBCC: 0,69 dmBCC: 0,71</p> <p>„stan zdrowia wolny od progresji”: laBCC: 0,86 dmBCC: 0,84</p>	<p>„progresja choroby” [min/max]: laBCC: 0,665/0,735 dmBCC: 0,670/0,740</p> <p>„stan zdrowia wolny od progresji” [min/max]: laBCC: 0,845/0,884 dmBCC: 0,794/0,854</p>	<p>Źródło danych: <i>Shingler 2013 [28] ERIVANCE [3]</i> (zobacz rozdz. 4.2.5.4, Tabela 48) / na podstawie skrajnych wartości średnich dla poszczególnych stanów zdrowia – minimalną [min] w oparciu o użyteczności dla zmian o rozmiarze 6 cm, natomiast maksymalną [max] dla zmiany o rozmiarze 2 cm (zobacz rozdz. 5.8.1, str. 116)</p>
Pozostałe parametry			
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych HTA [1] i Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [27] /na podstawie Wytycznych HTA [1]
Compliance	laBCC: 94% dmBCC: 96%	laBCC: 100% dmBCC: 100%	Źródło danych: <i>ERIVANCE [3]</i> / w ramach analizy wrażliwości przyjęto górną granicę zakresu zmienności wskaźnika compliance równą 100%
Korekta połowy cyklu	Brak korekty	Uwzględnienie korekty połowy cyklu	W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono korekty połowy cyklu z uwagi na przyjętą długość cyklu, tj. cykl tygodniowy. / w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia korekty połowy cyklu na wyniki analizy podstawowej

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/ NFZ+pacjent	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/ NFZ+pacjent	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
Horyzont czasowy w modelu	<p>Dożywni (laBCC: 37 lat; dmBCC: 25 lat)</p>	<p>4 lata/ laBCC: 32 lat /40 lat mBCC: 20 lat / 30 lat</p>	<p>W modelu przyjęto dożywni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych, zgodny z oczekiwanym dalszym czasem przeżycia chorych od momentu rozpoczęcia terapii (szczegółowy opis zobacz rozdz. 4.1.5, str. 15)</p> <p>/ zgodnie z okresem, dla jakiego dostępne są dane dot. skuteczności wismodegibu, tj. okres obserwacji wynosi 30 miesięcy od <i>primary analysis</i>, gdzie czas obserwacji w <i>primary analysis</i> wyniósł 9-22 miesięcy (~ 4 lata) /ponadto testowano zmianę horyzontu czasowego o \pm 5 lat w celu oceny wpływu przyjętego horyzontu na wyniki analizy ekonomicznej. Maksymalną długość horyzontu czasowego dla laBCC przyjęto na poziomie 40 lat, ze względu na określenie horyzontu czasowego w modelu ekonomicznym na maksymalnie 40 lat.</p>

4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii medycznych w analizowanych populacjach pacjentów (laBCC, dmBCC) bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego, współczynnika ICUR. Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelach koszty-użyteczność. Koszty dyskontowano przy rocznej stopie równej 5%, natomiast efekty - 3,5%.

Tabela 50
Zestawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych dla porównania wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji laBCC dla dożywotniego horyzontu czasowego

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Wismodegib	Zindywidualiz. leczenie paliatywne	Wismodegib	Zindywidualiz. leczenie paliatywne
Koszty [PLN]				
Koszt wismodegibu z uwzględnieniem RSS	████████	0,00	████████	0,00
Koszt wismodegibu bez uwzględnienia RSS	████████	0,00	████████	0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego	6 488,32	0,00	6 488,32	0,00
Koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (w trakcie progresji choroby)	1 821,98	1 553,15	4 289,30	3 393,40
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	5,78	0,00	8,74	0,00
Łączne koszty z uwzględnieniem RSS	████████	1 553,15	████████	3 393,40
Łączne koszty bez uwzględnienia RSS	████████	1 553,15	████████	3 393,40
Efekty				
Lata życia [LY]	9,3540		4,8913	
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	6,7143		3,3811	

Tabela 51
Zestawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych dla porównania wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dmBCC dla dożywotniego horyzontu czasowego

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Wismodegib	Zindywidualiz. leczenie paliatywne	Wismodegib	Zindywidualiz. leczenie paliatywne
Koszty [PLN]				
Koszt wismodegibu z uwzględnieniem RSS	■	0,00	■	0,00
Koszt wismodegibu bez uwzględnienia RSS	■	0,00	■	0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego	4 473,22	0,00	4 473,22	0,00
Koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (w trakcie progresji choroby)	1 040,13	848,45	2 717,87	2 028,46
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	4,81	0,00	6,85	0,00
Łączne koszty z uwzględnieniem RSS	■	848,45	■	2 028,46
Łączne koszty bez uwzględnienia RSS	■	848,45	■	2 028,46
Efekty				
Lata życia [LY]	4,0681		1,7209	
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	2,9989		1,2132	

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem produktu Erivedge® mają koszty leku zarówno w populacji laBCC (■ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej przy uwzględnieniu RSS oraz ■ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej przy braku uwzględnienia RSS) jak i u chorych z dmBCC przy braku uwzględnienia RSS (■ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej). Przy uwzględnieniu RSS największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem produktu Erivedge® w populacji dmBCC mają koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego (■ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej). W przypadku leczenia z zastosowaniem zindywidualizowanego leczenia paliatywnego, największy udział mają koszty związane z progresją choroby, tj. koszty zastosowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego (100% kosztów całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej).

4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność dla wismodegibu (produkt leczniczy Erivedge®). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika

ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do terapii opcjonalnej – zindywidualizowanego leczenia paliatywnego. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do wartości całkowitych dla kosztów, natomiast dla efektów przy zaokrągleniu do trzech miejsc po przecinku. Wyniki zaczerpnięto z odpowiedniego modelu (osobne modele dla dmBCC oraz laBCC).

Wyniki analizy zarówno podstawowej jak i wrażliwości odnoszące się do współczynników koszt/efekt (CUR) zamieszczono załączniku 5.11 (str. 128).

4.4.1. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS

Założenia zaproponowanego przez Wnioskodawcę - Roche Polska Sp. z o.o. instrumentu dzielenia ryzyka opisano szczegółowo w rozdziale 4.2.4.3 (str. 28). Wyniki analizy koszty-użyteczność leczenia wismodegibem w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym, w dożywotnim horyzoncie czasowym w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (laBCC, dmBCC) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), z uwzględnieniem RSS przedstawione zostały poniżej.

Tabela 52
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Wismodegib	Komparator*	Wismodegib	Komparator*
laBCC				
Koszt leczenia [PLN]	██████	1 553	██████	3 393
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	6,714	3,381	6,714	3,381
Efekt inkrementalny [QALY]	3,333		3,333	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████		██████	
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której ICUR = 119 577 PLN	██████		██████	
dmBCC				
Koszt leczenia [PLN]	██████	848	██████	2 028
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	2,999	1,213	2,999	1,213
Efekt inkrementalny [QALY]	1,786		1,786	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████		██████	
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której ICUR = 119 577 PLN	██████		██████	

*indywidualizowane leczenie paliatywne

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym w przypadku zastosowania wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 6,714 QALY i 3,381 QALY (różnica wismodegib *versus* zindywidualizowane leczenie paliatywne wynosi 3,333 QALYG).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym pokazują, że wismodegib, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi [REDACTED] odpowiednio z perspektywy NFZ/wspólnej.

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami odległymi w przypadku zastosowania wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 2,999 QALY i 1,213 QALY (różnica wismodegib *versus* zindywidualizowane leczenie paliatywne wynosi 1,786 QALYG).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami odległymi pokazują, że wismodegib, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem jest niższy od progu opłacalności kosztowej równego 119 577 PLN i wynosi [REDACTED] odpowiednio z perspektywy NFZ/wspólnej.

4.4.2. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy koszty-użyteczność leczenia użyciem wismodegibu w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym, w dożywotnym horyzoncie czasowym w leczeniu zaawansowanego raka podstawnocomórkowego (IaBCC, dmBCC) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawione zostały poniżej.

Tabela 53
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Wismodegib	Komparator*	Wismodegib	Komparator*
laBCC				
Koszt leczenia [PLN]	██████	1 553	██████	3 393
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	6,714	3,381	6,714	3,381
Efekt inkrementalny [QALY]	3,333		3,333	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████		██████	
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której ICUR = 119 577 PLN	██████		██████	
dmBCC				
Koszt leczenia [PLN]	██████	848	██████	2 028
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	2,999	1,213	2,999	1,213
Efekt inkrementalny [QALY]	1,786		1,786	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████		██████	
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której ICUR = 119 577 PLN	██████		██████	

*zindywidualizowane leczenie paliatywne

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym w przypadku zastosowania wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 6,714 QALY i 3,381 QALY (różnica wismodegib *versus* zindywidualizowane leczenie paliatywne wynosi 3,333 QALYG).

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym pokazują, że wismodegib, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) u chorego z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym przy zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem jest niższy od progu opłacalności kosztowej równego 119 577 PLN i wynosi ██████████ odpowiednio z perspektywy NFZ/wspólnej.

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami odległymi w przypadku zastosowania wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 2,999 QALY i 1,213 QALY (różnica wismodegib *versus* zindywidualizowane leczenie paliatywne wynosi 1,786 QALYG).

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z objawowym rakiem podstawnocomórkowym z przerzutami odległymi pokazują, że wismodegib, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi [REDACTED] odpowiednio z perspektywy NFZ/wspólnej.

4.4.3. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości jednokierunkową i wielokierunkową, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów. Dla horyzontu badania klinicznego przeprowadzono analizę dodatkową. Parametry uwzględnione w ramach analizy wrażliwości wraz z zakresem zmienności wartości tych parametrów oraz uzasadnieniem zmienności wartości stanowiących zakresy zamieszczono w Tabeli 49.

4.4.3.1. Wyniki prostej analizy wrażliwości jednokierunkowej lub wielokierunkowej z uwzględnieniem RSS

Wyniki prostej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową współczynnika ICUR dla porównania wismodegib *versus* zindywidualizowane leczenie paliatywne w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym (laBCC, dmBCC) z uwzględnieniem RSS zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 54, Tabela 55).

Prosta analiza wrażliwości (jedno- i wielokierunkowa), przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka porównującej koszty i efekty stosowania wismodegibu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem preparatu Erivedge® jest strategią droższą ale bardziej skuteczną. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- dla populacji laBCC
 - PFS wyznaczony na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (INV) (wzrost ICUR o 34,0%/33,9% z perspektywy NFZ/wspólnej);

- dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz brak dyskontowania efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 32,1% zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej);
- brak dyskontowania kosztów oraz efektów (spadek ICUR o 26,6%/26,4% z perspektywy NFZ/wspólnej);
- przeżycie w ramieniu komparatora w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podstawie danych z publikacji *Mikudina 2014* [17] (spadek ICUR o 18,4% zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej);
- przeżycie w ramieniu wismodegibu w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą (spadek ICUR o 13,6%/13,5% z perspektywy NFZ/wspólnej);
- dla populacji dmBCC
 - maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego (wzrost ICUR o 67,6%/61,1% z perspektywy NFZ/wspólnej);
 - minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego (spadek ICUR o 44,34%/40,1% z perspektywy NFZ/wspólnej);
 - dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz brak dyskontowania efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 14,4% zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej);
 - PFS wyznaczony na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (INV) (wzrost ICUR o 13,4%/10,5% zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej);
 - przeżycie w ramieniu wismodegibu w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą (wzrost ICUR o 11,3%/9,0% z perspektywy NFZ/wspólnej);
 - brak dyskontowania kosztów oraz efektów (spadek ICUR o 11,0%/7,3% z perspektywy NFZ/wspólnej).

Tabela 54 Wyniki prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji laBCC (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge™ dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	6,714	1 553	3,381	█	-	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	1 553	3,381	█	-0,8%	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	1 553	3,381	█	1,3%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	6,714	1 952	3,381	█	0,0%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	6,714	1 085	3,381	█	0,0%	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	7,101	1 553	3,381	█	34,0%	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	7,238	1 553	3,381	█	-13,6%	█
OS komparator - w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podst. danych z publikacji Mikudina 2014 [17]	█	6,714	1 429	2,626	█	-18,4%	█
Compliance = 100%	█	6,714	1 553	3,381	█	6,2%	█
Minimalna wartość użyteczności	█	6,483	1 553	3,253	█	3,2%	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	7,094	1 553	3,595	█	-4,7%	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge® dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Brak dyskontowania	█	8,891	1 713	3,981	█	-26,6%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	6,079	1 553	3,185	█	15,2%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	8,891	1 553	3,981	█	-32,1%	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	6,720	1 554	3,387	█	0,6%	█
Horyzont czasowy = 40 lat	█	6,718	1 553	3,381	█	-0,1%	█
Horyzont czasowy = 32 lata	█	6,686	1 553	3,379	█	0,8%	█
Perspektywa wspólna							
Stan podstawowy	█	6,714	3 393	3,381	█	-	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	3 393	3,381	█	-0,8%	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	3 393	3,381	█	1,3%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	6,714	4 340	3,381	█	0,1%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	6,714	2 605	3,381	█	0,0%	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	7,101	3 393	3,381	█	33,9%	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	7,238	3 393	3,381	█	-13,5%	█

Wismodegib (Erivedge®) w leczeniu zaawansowanego raka podstawonokomórkowego - analiza ekonomiczna

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge® dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
OS komparator - w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podst. danych z publikacji Mikudina 2014 [17]	█	6,714	3 021	2,626	█	-18,4%	█
Compliance = 100%	█	6,714	3 393	3,381	█	6,2%	█
Minimalna wartość użyteczności	█	6,483	3 393	3,253	█	3,2%	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	7,094	3 393	3,595	█	-4,7%	█
Brak dyskontowania	█	8,891	3 873	3,981	█	-26,4%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	6,079	3 393	3,185	█	15,2%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	8,891	3 393	3,981	█	-32,1%	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	6,720	3 397	3,387	█	0,6%	█
Horyzont czasowy = 40 lat	█	6,718	3 394	3,381	█	-0,1%	█
Horyzont czasowy = 32 lata	█	6,686	3 393	3,379	█	0,8%	█

* w stosunku do stanu podstawowego

Tabela 55 Wyniki prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dmBCC (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge® dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	2,999	848	1,213	█	-	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	848	1,213	█	-44,4%	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	848	1,213	█	67,6%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	2,999	959	1,213	█	0,4%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	2,999	732	1,213	█	-0,3%	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	3,281	848	1,213	█	13,4%	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,801	848	1,213	█	11,3%	█
OS komparator - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,999	862	1,280	█	3,6%	█
Compliance = 100%	█	2,999	848	1,213	█	0,0%	█
Minimalna wartość użyteczności	█	2,849	848	1,153	█	5,3%	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	3,124	848	1,273	█	-3,5%	█
Brak dyskontowania	█	3,373	873	1,286	█	-11,0%	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge™ dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	2,872	848	1,187	█	6,0%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	3,373	848	1,286	█	-14,4%	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	3,006	850	1,220	█	0,8%	█
Horyzont czasowy = 30 lat	█	3,009	849	1,214	█	-0,5%	█
Horyzont czasowy = 20 lata	█	2,976	848	1,211	█	1,1%	█
Perspektywa wspólna							
Stan podstawowy	█	2,999	2 028	1,213	█	-	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	2 028	1,213	█	-40,1%	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	2 028	1,213	█	61,1%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	2,999	2 588	1,213	█	5,3%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	2,999	1 554	1,213	█	-4,6%	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	3,281	2 028	1,213	█	10,5%	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,801	2 028	1,213	█	9,0%	█
OS komparator - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,999	2 076	1,280	█	2,9%	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge™ dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Compliance = 100%	█	2,999	2 028	1,213	█	0,0%	█
Minimalna wartość użyteczności	█	2,849	2 028	1,153	█	5,3%	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	3,124	2 028	1,273	█	-3,5%	█
Brak dyskontowania	█	3,373	2 113	1,286	█	-7,3%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	2,872	2 028	1,187	█	6,0%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	3,373	2 028	1,286	█	-14,4%	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	3,006	2 034	1,220	█	0,7%	█
Horyzont czasowy = 30 lat	█	3,009	2 029	1,214	█	-0,4%	█
Horyzont czasowy = 20 lata	█	2,976	2 027	1,211	█	0,9%	█

* w stosunku do stanu podstawowego

W poniższej tabeli (Tabela 56) przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie zgodnym z okresem obserwacji badania ERIVANCE [3], który wynosi w przybliżeniu 4 lata.

Tabela 56
Wyniki analizy dodatkowej dla 4 letniego horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem badania klinicznego (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Wismodegib	Komparator*	Wismodegib	Komparator*
laBCC				
Koszt leczenia [PLN]	██████	1 290	██████	2 604
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	2,605	1,907	2,605	1,907
Efekt inkrementalny [QALY]	0,698		0,698	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████		██████	
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której ICUR = 119 577 PLN	██████		██████	
dmBCC				
Koszt leczenia [PLN]	██████	811	██████	1 901
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	2,081	1,048	2,081	1,048
Efekt inkrementalny [QALY]	1,033		1,033	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████		██████	
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której ICUR = 119 577 PLN*	██████		██████	

*zindywidualizowane leczenie paliatywne

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej dla czteroletniego horyzontu czasowego wykazały, że leczenie z udziałem wismodegibu jest droższe, ale bardziej skuteczne od zastosowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego.

4.4.3.2. Wyniki prostej analizy wrażliwości jednokierunkowej lub wielokierunkowej bez uwzględnienia RSS

Wyniki prostej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową współczynnika ICUR dla porównania wismodegib *versus*

zindywidualizowane leczenie paliatywne w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC, dmBCC) bez uwzględnienia RSS zestawiono w poniższych tabelach.

Prosta analiza wrażliwości (jedno- i wielokierunkowa), przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania wismodegibu w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie wismodegibem jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z terapią opcjonalną. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- dla populacji laBCC
 - PFS wyznaczony na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (INV) (wzrost ICUR o 34,0%/33,9% z perspektywy NFZ/wspólnej);
 - dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz brak dyskontowania efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 32,1% zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej);
 - brak dyskontowania kosztów oraz efektów (spadek ICUR o 26,6%/26,5% z perspektywy NFZ/wspólnej);
 - przeżycie w ramieniu komparatora w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podstawie danych z publikacji *Mikudina 2014* [17] (spadek ICUR o 18,5%/18,4% z perspektywy NFZ/wspólnej);
- dla populacji dmBCC
 - PFS wyznaczony na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (INV) (wzrost ICUR o 14,9%/14,8% z perspektywy NFZ/wspólnej);
 - dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz brak dyskontowania efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 14,4% zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej);
 - brak dyskontowania kosztów oraz efektów (spadek ICUR o 12,8% zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej);
 - przeżycie w ramieniu wismodegibu w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą (wzrost ICUR o 12,4% zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej).

Tabela 57 Wyniki prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji laBCC (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge® dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	6,714	1 553	3,381	█	-	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	1 553	3,381	█	-0,8%	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	1 553	3,381	█	1,2%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	6,714	1 952	3,381	█	0,0%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	6,714	1 085	3,381	█	0,0%	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	7,101	1 553	3,381	█	34,0%	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	7,238	1 553	3,381	█	-13,6%	█
OS komparator - w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podst. danych z publikacji Mikudina 2014 [17]	█	6,714	1 429	2,626	█	-18,5%	█
Compliance = 100%	█	6,714	1 553	3,381	█	6,2%	█
Minimalna wartość użyteczności	█	6,483	1 553	3,253	█	3,2%	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	7,094	1 553	3,595	█	-4,7%	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge™ dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Brak dyskontowania	█	8,891	1 713	3,981	█	-26,6%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	6,079	1 553	3,185	█	15,2%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	8,891	1 553	3,981	█	-32,1%	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	6,720	1 554	3,387	█	0,6%	█
Horyzont czasowy = 40 lat	█	6,718	1 553	3,381	█	-0,1%	█
Horyzont czasowy = 32 lata	█	6,686	1 553	3,379	█	0,8%	█
Perspektywa wspólna							
Stan podstawowy	█	6,714	3 393	3,381	█	-	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	3 393	3,381	█	-0,8%	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	3 393	3,381	█	1,2%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	6,714	4 340	3,381	█	0,1%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	6,714	2 605	3,381	█	0,0%	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	7,101	3 393	3,381	█	33,9%	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	7,238	3 393	3,381	█	-13,5%	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge™ dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
OS komparator - w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podst. danych z publikacji Mikudina 2014 [17]	█	6,714	3 021	2,626	█	-18,4%	█
Compliance = 100%	█	6,714	3 393	3,381	█	6,2%	█
Minimalna wartość użyteczności	█	6,483	3 393	3,253	█	3,2%	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	7,094	3 393	3,595	█	-4,7%	█
Brak dyskontowania	█	8,891	3 873	3,981	█	-26,5%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	6,079	3 393	3,185	█	15,2%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	8,891	3 393	3,981	█	-32,1%	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	6,720	3 397	3,387	█	0,6%	█
Horyzont czasowy = 40 lat	█	6,718	3 394	3,381	█	-0,1%	█
Horyzont czasowy = 32 lata	█	6,686	3 393	3,379	█	0,8%	█

*w stosunku do stanu podstawowego

Tabela 58 Wyniki prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dmBCC (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge® dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	2,999	848	1,213	█	-	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	848	1,213	█	-0,8%	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	848	1,213	█	1,2%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	2,999	959	1,213	█	0,0%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	2,999	732	1,213	█	0,0%	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	3,281	848	1,213	█	14,9%	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,801	848	1,213	█	12,4%	█
OS komparator - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,999	862	1,280	█	3,9%	█
Compliance = 100%	█	2,999	848	1,213	█	3,8%	█
Minimalna wartość użyteczności	█	2,849	848	1,153	█	5,3%	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	3,124	848	1,273	█	-3,5%	█
Brak dyskontowania	█	3,373	873	1,286	█	-12,8%	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge™ dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	2,872	848	1,187	█	6,0%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	3,373	848	1,286	█	-14,4%	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	3,006	850	1,220	█	0,9%	█
Horyzont czasowy = 30 lat	█	3,009	849	1,214	█	-0,5%	█
Horyzont czasowy = 20 lata	█	2,976	848	1,211	█	1,2%	█
Perspektywa wspólna							
Stan podstawowy	█	2,999	2 028	1,213	█	-	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	2 028	1,213	█	-0,8%	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	2 028	1,213	█	1,2%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	2,999	2 588	1,213	█	0,1%	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	2,999	1 554	1,213	█	-0,1%	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	3,281	2 028	1,213	█	14,8%	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,801	2 028	1,213	█	12,4%	█
OS komparator - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,999	2 076	1,280	█	3,9%	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Erivedge™ dla wartości progowej ICUR=119 577 PLN [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Compliance = 100%	█	2,999	2 028	1,213	█	3,8%	█
Minimalna wartość użyteczności	█	2,849	2 028	1,153	█	5,3%	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	3,124	2 028	1,273	█	-3,5%	█
Brak dyskontowania	█	3,373	2 113	1,286	█	-12,8%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	2,872	2 028	1,187	█	6,0%	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	3,373	2 028	1,286	█	-14,4%	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	3,006	2 034	1,220	█	0,9%	█
Horyzont czasowy = 30 lat	█	3,009	2 029	1,214	█	-0,5%	█
Horyzont czasowy = 20 lata	█	2,976	2 027	1,211	█	1,2%	█

*w stosunku do stanu podstawowego

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie zgodnym z okresem obserwacji badania ERIVANCE [3], który wynosi w przybliżeniu 4 lata.

Tabela 59
Wyniki analizy dodatkowej dla 4 letniego horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem badania klinicznego (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Wismodegib	Komparator	Wismodegib	Komparator
laBCC				
Koszt leczenia [PLN]	██████	1 290	██████	2 604
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	2,605	1,907	2,605	1,907
Efekt inkrementalny [QALY]	0,698		0,698	
Inkrementalny współczynnik kosztu/żyteczności ICUR [PLN/QALY]	██████		██████	
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której ICUR = 119 577 PLN*	██████		██████	
dmBCC				
Koszt leczenia [PLN]	██████	811	██████	1 901
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	2,081	1,048	2,081	1,048
Efekt inkrementalny [QALY]	1,033		1,033	
Inkrementalny współczynnik kosztu/żyteczności ICUR [PLN/QALY]	██████		██████	
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której ICUR = 119 577 PLN*	██████		██████	

*indywidualizowane leczenie paliatywne

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej dla czteroletniego horyzontu czasowego wykazały, że leczenie z udziałem wismodegibu jest droższe, ale bardziej skuteczne od zastosowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego.

4.5. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wismodegibu w leczeniu raka podstawnokomórkowego. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,

- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),*

oraz medyczne serwisy internetowe:

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

Wyszukiwanie zakończono dnia 04.05.2015 r.

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*: „*Economic evaluation*”, „*Technology Assessments*” oraz „*Cochrane Reviews*” natomiast w bazie CRD: „*NHSEED*” i „*HTA*”. Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową wismodegibu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 5.10). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 5.10.1.

Ostatecznie, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych, oceniających skuteczność wismodegibu w leczeniu raka podstawnokomórkowego.

4.6. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, wynikające przede wszystkim z obiektywnych ograniczeń dostępnych danych. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy:

- W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania [12] nie udało się zidentyfikować randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego. Próba kliniczna *ERIVENCE* [3] jest wieloośrodkowym, otwartym (*open-label*), prospektywnym badaniem eksperymentalnym bez grupy kontrolnej. Badanie *ERIVANCE* [3] jest badaniem rejestracyjnym, czyli badaniem na

podstawie którego produkt leczniczy Erivedge® został dopuszczony do obrotu, przeprowadzonym w metodyce zaakceptowanej przez Europejską Agencję Leków. Jest to również praca o najdłuższym okresie obserwacji/leczenia, dlatego też w opinii analityków wyniki tej pracy powinny stanowić podstawę wnioskowania o skuteczności wismodegibu.

Ze względu na brak badań porównujących wismodegib z inną interwencją w ramach analizy klinicznej [12] przeprowadzono odrębny przegląd badań dla komparatora. Włączeniu do analizy podlegały badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności – w przypadku braku badań z grupą kontrolną włączano badania jednoramienne oraz serie i przeglądy przypadków, obejmujące co najmniej 10 pacjentów. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania klinicznego z grupą kontrolną lub jednoramiennego, opisującego wyniki postępowania paliatywnego u chorych na objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi (dmBCC). Po poszerzeniu kryteriów wyszukiwania do dowodów naukowych o niższej wiarygodności zidentyfikowano jedną pracę spełniającą kryteria włączenia: *McCusker 2014* [16], na podstawie której określono przeżycie całkowite chorych poddawanych zindywidualizowanemu leczeniu paliatywnemu w ramieniu dmBCC. Nie odnaleziono natomiast badań określających przeżycie w populacji chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym, poddanych zindywidualizowanemu leczeniu paliatywnemu. W wyniku dalszego wyszukiwania danych niższej jakości stwierdzono, że najwyższy dostępny poziom danych dla tej subpopulacji reprezentuje oszacowanie uzyskane w wyniku tzw. metody delfickiej (ang. *Delphi-panel survey*) przedstawione w pracy *Mikudina 2014* [17].

Niska wiarygodność danych po stronie komparatora stanowi oczywiste ograniczenie niniejszej analizy, jednocześnie należy podkreślić, że jest to ograniczenie często związane z oceną innowacyjnych terapii, stanowiących leczenie ostatniej linii i adresowanych do niewielkich grup pacjentów, dla których w praktyce nie istnieją jakiegokolwiek opcje o wykazanej efektywności klinicznej. Wismodegib jest obecnie jedyną terapią zarejestrowaną do stosowania w analizowanym wskazaniu, co również oznacza, że dotychczas nie prowadzono badań klinicznych dla innych terapii, o wiarygodności porównywalnej z poziomem badań, w których oceniano wismodegib. Postępowanie obejmujące głównie środki przeciwbólowe i opatrunki a także opiekę psychologiczną, z założenia ma jedynie łagodzić niektóre objawy choroby, nie można natomiast oczekiwać remisji choroby w wyniku takiego postępowania; nie są zatem prowadzone prospektywne badania oceniające „wyniki zdrowotne” tak zdefiniowanej interwencji.

- Dodatkowe ograniczenie analizy może wynikać ze sposobu szacowania kosztów zdarzeń niepożądanych. W analizie założono, że występują one niezależnie. W rzeczywistości więcej niż dwa lub więcej zdarzeń niepożądanych może wystąpić jednocześnie u tego samego chorego. W związku z tym, że niejednokrotnie wymagają one zastosowania tych samych procedur leczniczych, które będą wykonywane w tym samym czasie, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mogą być przeszacowane, co działa jednak w kierunku konserwatywnym (koszty stosowania wismodegibu w analizie są prawdopodobnie wyższe w stosunku do kosztów rzeczywistych).

4.7. Dyskusja i wnioski

Podsumowanie wyników

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że w docelowej populacji chorych leczenie wismodegibem związane jest z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych w stosunku do aktualnej praktyki – leczenia paliatywnego – przekładających się na dodatkowe lata życia skorygowane jakością. Jednocześnie, dzięki proponowanemu mechanizmowi dzielenia ryzyka, koszt uzyskania dodatkowych wyników zdrowotnych w ramach wnioskowanego programu lekowego spełnia kryteria efektywności kosztów wyznaczonej ustawowym progiem 3xPKB *per capita*. Zgodnie z wynikami analizy leczenie wismodegibem, przy proponowanym RSS, jest opłacalne w obu podgrupach pacjentów (laBCC i mBCC), zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej.

Efektywność kosztów w populacji u chorych z rozpoznaniem laBCC

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym w przypadku zastosowania wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 6,714 QALY i 3,381 QALY, co oznacza, że zastosowanie wismodegibu zamiast leczenia paliatywnego pozwala na uzyskanie **dodatkowej korzyści zdrowotnej w postaci 3,333 QALYG**.

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym pokazują, że wismodegib jest strategią droższą, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym a dodatkowy koszt ponoszony przez płatnika jest niższy od trzykrotności PKB *per capita*, zatem **spełnia ustawowe kryterium opłacalności**. Koszt zyskania dodatkowego QALY uzyskanego dzięki zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej, tym samym nie przekracza ustawowego progu opłacalności terapii w wysokości 119 577 PLN/QALY.

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym pokazują, że wismodegib jest strategią droższą, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym a dodatkowy koszt ponoszony przez płatnika jest niższy od trzykrotności PKB *per capita*, zatem **spełnia ustawowe kryterium opłacalności**. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego QALY uzyskanego dzięki zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej.

Efektywność kosztów w populacji u chorych z rozpoznaniem dmBCC

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi w przypadku zastosowania wismodegibu oraz zindywidualizowanego leczenia paliatywnego uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 2,999 QALY i 1,213 QALY, co oznacza, że zastosowanie wismodegibu zamiast leczenia paliatywnego **pozwała na uzyskanie dodatkowej korzyści zdrowotnej w postaci 1,786 QALYG**.

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi pokazują, że wismodegib jest strategią droższą, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym, a dodatkowy koszt ponoszony przez płatnika jest niższy od trzykrotności PKB *per capita*, zatem **spełnia ustawowe kryterium opłacalności**. Koszt zyskania dodatkowego QALY uzyskanego dzięki zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej, tym samym nie przekracza ustawowego progu opłacalności terapii w wysokości 119 577 PLN/QALY.

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z objawowym rakiem podstawnokomórkowym z przerzutami odległymi pokazują, że wismodegib jest strategią droższą, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze zindywidualizowanym leczeniem paliatywnym. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego QALY uzyskanego dzięki zastąpieniu zindywidualizowanego leczenia paliatywnego wismodegibem wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej.

Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modeli poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Wyniki walidacji wewnętrznej modelu ekonomicznego (perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS) przy testowanych wartościach parametrów przedstawiono w formie tabelarycznej w załączniku 5.2; str. 100.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w rozważanej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wismodegibu w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [29] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczonyj wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości

rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [21] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **39 859 PLN**. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. **119 577 PLN/QALY**.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [32], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

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

W odniesieniu do wskazanego wyżej progu opłacalności (119 577 PLN/QALY), można stwierdzić, że w przypadku wdrożenia proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka dodatkowy koszt uzyskania jednostki QALY dzięki zastosowaniu wismodegibu zamiast zindywidualizowanego leczenia paliatywnego spełnia kryterium opłacalności (jest niższy od ustawowego progu) we wszystkich analizowanych wariantach, tj. u chorych z rakiem w stadium miejscowego zaawansowania oraz u chorych z przerzutami odległymi, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

Istotny jest również fakt, że także w wariantach bez uwzględnienia RSS, przy wnioskowanej cenie wyjściowej, wismodegib spełnia ustawowe kryterium opłacalności w populacji z rakiem miejscowo zaawansowanym (stanowiących większość populacji programu) a w subpopulacji z przerzutami odległymi (rzadko występujące stadium BCC) ICUR przekracza próg opłacalności o niewielką kwotę [redacted]. Wyniki takie wskazują, że uzyskany efekt zdrowotny jest znaczny, a proponowana cena – korzystna dla płatnika. Korzystną relację kosztów do uzyskiwanego wyniku zdrowotnego pogłębia proponowany mechanizm RSS, skutkujący obniżeniem wartości kosztu za zyskany QALY do kwot spełniających ustawowe kryterium opłacalności w obu subpopulacjach i w każdej z analizowanych perspektyw oceny kosztów.

Wnioski końcowe

Wnioskowany program lekowy „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)” pozwoli na objęcie opieką grupę chorych na zaawansowaną chorobę, związaną nie tylko ze złym rokowaniem ale również, z powodu specyfiki obrazu klinicznego (rany, owrzodzenia i deformacje występujące często w obrębie głowy i szyi) niosącą dodatkowe cierpienie spowodowane społeczną izolacją. Wismodegib będzie stosowany jako ostatnia linia leczenia, tj. u chorych, u których nie ma możliwości zastosowania metod uznawanych za standard terapii – leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

Wismodegib jest pierwszą terapią zarejestrowaną w tym wskazaniu. Obecnie polscy chorzy mogą liczyć jedynie na leczenie o charakterze wspomagającym a w wybranych przypadkach podejmuje się

próby stosowania terapii o niewykazanej w tej grupie chorych skuteczności i bezpieczeństwie, np. chemioterapii z udziałem pochodnych platyny oraz terapii fotodynamicznej, czy też leczenia miejscowego (które zgodnie z warunkami rejestracji i rekomendacjami klinicznymi nie powinny być stosowane w BCC wysokiego ryzyka). Prospektywne badania kliniczne wykazały, że zastosowanie wismodegibu pozwala uzyskać długotrwałą remisję choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Refundacja wnioskowanego leku pozwoliłaby zatem na wypełnienie istotnej luki terapeutycznej (*unmet need*). Istotny jest również fakt, że efektywność kliniczna wismodegibu została już uznana przez europejskie i amerykańskie gremia naukowe (ESMO i NCCN), które rekomendują stosowanie tego leku u chorych z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (wyniki przeglądu wytycznych klinicznych opisano w Analizie problemu decyzyjnego).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że w docelowej populacji chorych leczenie wismodegibem związane jest z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych w stosunku do aktualnej praktyki – leczenia paliatywnego – przekładających się na dodatkowe lata życia skorygowane jakością. Jednocześnie, dzięki proponowanemu mechanizmowi dzielenia ryzyka, koszt uzyskania dodatkowych wyników zdrowotnych w ramach wnioskowanego programu lekowego spełnia kryteria efektywności kosztów wyznaczonej ustawowym progiem 3xPKB *per capita*. Zgodnie z wynikami analizy leczenie wismodegibem, przy proponowanym RSS, jest opłacalne w obu podgrupach pacjentów (laBCC i dmBCC), zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej.

Przeгляд rekomendacji refundacyjnych przeprowadzony w ramach analizy problemu decyzyjnego w innych krajach europejskich oraz dane o finansowaniu tego leku w innych krajach wskazują, że zagraniczne instytucje, w tym agencje wydające rekomendacje w oparciu o efektywność kosztów terapii, rozpoznały wartość dodaną wismodegibu, jako leku stanowiącego odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Świadczy o tym zarówno pozytywny status refundacji leku Erivedge® w licznych krajach europejskich, jak również w USA i Kanadzie a także pozytywne rekomendacje refundacyjne takich instytucji, jak francuska HAS, kanadyjska pCODR i niemiecka G-BA. Rekomendując finansowanie wismodegibu w rozpatrywanym wskazaniu wskazywano przede wszystkim na korzyść kliniczną ze stosowania wismodegibu w postaci wysokich odsetków odpowiedzi na leczenie (z definicji niemożliwych do uzyskania w ramach leczenia paliatywnego), brak skutecznych opcji terapeutycznych dla rozpatrywanej grupy pacjentów oraz zgodność profilu korzyści i ryzyka ze stosowania wismodegibu z oczekiwaniami chorych. Irlandzka agencja NCPE wskazało ponadto na istnienie istotnej, niezaspokojonej potrzeby klinicznej w zakresie terapii zaawansowanego BCC, w szczególności objawowego BCC z przerzutami odległymi oraz w stadium miejscowo zaawansowanym z ciężkimi okaleczeniami, jak również istotne ograniczenie danych naukowych dotyczących skuteczności terapii niezarejestrowanych (np. terapia fotodynamiczna – która uzyskała również negatywną rekomendację AOTM w leczeniu BCC), stosowanych obecnie u wybranych chorych poza leczeniem wspomagającym.

Głównym zastrzeżeniem NCPE wobec wismodegibu była konieczność obniżenia ceny do poziomu kosztowo-efektywnego. Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że w Polsce produkt leczniczy Erivedge® wnioskowany jest na warunkach bardzo korzystnych dla płatnika, umożliwiających racjonalne wydatkowanie środków publicznych. Już przy wnioskowanej cenie wyjściowej leczenie wismodegibem jest opłacalne w subpopulacji z rakiem miejscowo

zaawansowanym, stanowiących większość populacji programu. Ponadto proponowany mechanizm dzielenia ryzyka skutkuje ceną efektywną, przy której w obu subpopulacjach pacjentów (laBCC i dmBCC) dodatkowa korzyść zdrowotna uzyskiwana będzie przy kosztach nieprzekraczających ustawowego kryterium opłacalności w wysokości trzykrotności PKB per capita za QALY.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują zatem, że włączenie programu lekowego „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)” do wykazu świadczeń gwarantowanych pozwoli na uzyskanie znaczących korzyści zdrowotnych w populacji chorych obecnie pozbawionych leczenia o wykazanej skuteczności i bezpieczeństwie, przy racjonalnym koszcie dla płatnika, spełniającym ustawowe kryteria opłacalności terapii.

5. ZAŁĄCZNIK

5.1. Opis wnioskowanego programu lekowego

WISMODEGIB W LECZENIU CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO (ICD-10 C 44)*		
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (BCC) przy wykorzystaniu substancji czynnej wismodegib</p> <p>Kwalifikacja do programu musi być przeprowadzona przez , powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, interdyscyplinarny Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorych na Raka Podstawnokomórkowego Skóry, w skład którego wchodzi: onkolog kliniczny, chirurg onkologiczny lub chirurg plastyczny, radioterapeuta oraz dermatolog</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego lub objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami odległymi; u pacjentów, gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nowotwór musi być uznany za nieoperacyjny bądź muszą występować przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nawrót BCC w tej samej lokalizacji po zabiegu chirurgicznym i niewielkie prawdopodobieństwo wyleczenia po kolejnej resekcji lub ▪ przewidywane ryzyko znaczącej niepełnosprawności i/lub deformacji po ewentualnym zabiegu chirurgicznym lub 	<p>1. Wismodegib</p> <p>Wismodegib jedna kapsułka 150 mg, raz na dobę.</p> <p>Modyfikowanie dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia wismodegibem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub objawowego raka podstawnokomórkowy z przerzutami; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 10) test ciążyowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni); 11) ocena rozległości zmian w badaniu przedmiotowym wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala); 12) badanie TK lub MR w przypadku wskazań klinicznych, dla oceny głębokości naciekania nowotworowego lub udokumentowania zmian przerzutowych; 13) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe lub dokumentacja fotograficzna muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenia stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego (np. usunięcie części struktur twarzoczaszki, np. nosa, ucha, powieki, gałki ocznej; bądź konieczność amputacji kończyny); - nastąpiła progresja po radioterapii lub radioterapia jest przeciwwskazana; - w przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawanokomórkowego, przerzuty odległe muszą być histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawanokomórkowego; 2) stan sprawności 0-2 wg ECOG; 3) wykluczenie współistnienia innych nowotworów złośliwych tzn. stanu po leczeniu lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym (niezależnie od odpowiedzi na leczenie) albo nieuzyskanie całkowitej remisji po leczeniu o założeniu radykalnym; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ul style="list-style-type: none"> a) wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (GGN) lub, w przypadku pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta, nieprzekraczające trzykrotności GGN; - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie GGN; b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2,0 mg/dL; c) stężenie hemoglobiny powyżej 8,5 g/dl; d) liczba płytek krwi co najmniej 1000/μl; e) liczba granulocytów co najmniej 75 000/μl; 5) kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą spełniać wymogi antykoncepcji zawarte w Programie zapobiegania ciąży Erivedge. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Obecność przeciwwskazań do zastosowania wismodegibu, którymi są: <ul style="list-style-type: none"> a) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; b) ciąża lub karmienie piersią; c) nieprzestrzeżenie zaleceń Programu zapobiegania ciąży Erivedge przez kobiety w wieku rozrodczy i mężczyzn; 	<ol style="list-style-type: none"> 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) test ciążowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni); 8) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się: W czasie 6 pierwszych tygodni leczenia a następnie nie rzadziej niż co 8 tygodni - przed decyzją o kontynuowaniu leczenia. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym przepisanie wismodegibu powinno być ograniczone do 28 dni terapii, kontynuacja leczenia jest możliwa wyłącznie po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki krwi.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawanokomórkowym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala) nie rzadziej niż co 8 tyg. oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby, 2) badania KT lub MR odpowiedniego obszaru w przypadku miejscowo zaawansowanego BCC ze zmianami mierzalnymi wg RECIST - nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Dla oceny zmian skórnych stosuje się złożony punkt końcowy: Progresję choroby stwierdza się w przypadku zwiększenia sumy najdłuższych wymiarów widocznych zmian o 20% lub pojawienia się nowej zmiany lub nowego owrzodzenia, które nie wykazuje cech gojenia do następnej wizyty kontrolnej. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1;</p> <p>RECIST 1.1</p> <p>U pacjentów z objawowym rakiem podstawanokomórkowym z przerzutami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru - nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1; 2) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.
--	---

d) jednoczasowe stosowania dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

1.3. Określenie czasu leczenia w programie
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

1.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wismodegib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) działania niepożądane uniemożliwiające dalsze leczenie z zastosowaniem wismodegibu;
- 4) rezygnacja pacjenta z dalszego leczenia;
- 5) informacja o wyłączeniu chorego z programu przekazywana jest przez lekarza do Zespołu Koordynującego włącznie z datą zakończenia leczenia.

4. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

***UWAGA:** Przedstawiono opis programu w ostatniej wersji dostępnej w okresie opracowywania analiz (maj 2015). Po złożeniu wniosku o objęcie refundacją opis programu mógł podlegać zmianom na etapie konsultacji z Ministrem Zdrowia.

5.2. Wyniki walidacji wewnętrznej

Walidację wewnętrzną przeprowadzono dla perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka.

Tabela 60
Wyniki wewnętrznej walidacji modelu ekonomicznego: populacja IaBCC

Testowany parametr	Parametry wyjściowe			Wartość wyjściowa parametru			Obserwowane zmiany (wynik walidacji)			
	Interwencja	Wartość wyjściowa	Wartość testowana	Parametr wynikowy	Interwencja	Wynik wyjściowy	Oczekiwany kierunek zmiany	Wartość otrzymana	Kierunek zmiany	Wynik zgodny z oczekiwanym?
Cena zbytu netto wismodegibu [PLN]	wismodegib	█	█	koszt całkowity	wismodegib	█	obniżenie	█	obniżenie	TAK
	wismodegib	█	█	koszt całkowity	komparator	1 553	bez zmian	1 553	bez zmian	TAK
	wismodegib	█	█	ICUR	n.d.	█	obniżenie	█	obniżenie	TAK

Parametry wyjściowe			Wartość wyjściowa parametru				Obserwowane zmiany (wynik walidacji)			
Testowany parametr	Interwencja	Wartość wyjściowa	Wartość testowana	Parametr wynikowy	Interwencja	Wynik wyjściowy	Oczekiwany kierunek zmiany	Wartość otrzymana	Kierunek zmiany	Wynik zgodny z oczekiwanym?
Cena zbytu netto wismodegibu [PLN]	wismodegib	█	█	koszt całkowity	wismodegib	█	wzrost	█	wzrost	TAK
	wismodegib	█	█	koszt całkowity	komparator	1 553	bez zmian	1 553	bez zmian	TAK
	wismodegib	█	█	ICUR	n.d.	█	wzrost	█	wzrost	TAK
QALY	n.d.	PFS = 0,86 Progresja = 0,69	PFS = 0 Progresja = 0	QALY	wismodegib	6,714	obniżenie do 0	0,000	obniżenie do 0	TAK
	n.d.	PFS = 0,86 Progresja = 0,69	PFS = 0 Progresja = 0	QALY	komparator	3,381	obniżenie do 0	0,000	obniżenie do 0	TAK
Wiek	n.d.	61,4	40	koszt całkowity	wismodegib	█	wzrost	█	wzrost	TAK
	n.d.	61,4	40	koszt całkowity	komparator	1 553,1	wzrost	1 553,2	wzrost	TAK
	n.d.	61,4	80	koszt całkowity	wismodegib	█	obniżenie	█	obniżenie	TAK
	n.d.	61,4	80	koszt całkowity	komparator	1 553	obniżenie	1 541	obniżenie	TAK
	n.d.	5%	0%	koszt całkowity	wismodegib	█	wzrost	█	wzrost	TAK
Stopa dyskontowa: koszty	n.d.	5%	0%	koszt całkowity	komparator	1 553	wzrost	1 713	wzrost	TAK
Stopa dyskontowa: efekty	n.d.	3,5%	0%	QALY	wismodegib	6,714	wzrost	8,891	wzrost	TAK
	n.d.	3,5%	0%	QALY	komparator	3,381	wzrost	3,981	wzrost	TAK
Horizont czasowy [lata]	n.d.	37	10	koszt całkowity	wismodegib	█	obniżenie	█	obniżenie	TAK
	n.d.	37	10	koszt całkowity	komparator	1 553	obniżenie	1 484	obniżenie	TAK
	n.d.	37	10	QALY	wismodegib	6,714	obniżenie	4,753	obniżenie	TAK
	n.d.	37	10	QALY	komparator	3,381	obniżenie	2,960	obniżenie	TAK
	n.d.	37	10	QALY	komparator	3,381	obniżenie	2,960	obniżenie	TAK

Tabela 61
Wyniki wewnętrznej walidacji modelu ekonomicznego: populacja dmBCC

Testowany parametr	Parametry wyjściowe				Wartość wyjściowa parametru				Obserwowane zmiany (wynik walidacji)			
	Interwencja	Wartość wyjściowa	Wartość testowana	Parametr wynikowy	Interwencja	Wynik wyjściowy	Oczekiwany kierunek zmiany	Wartość otrzymana	Kierunek zmiany	Wynik zgodny z oczekiwanym?		
Cena zbytu netto wismodegibu [PLN]	wismodegib	█	█	koszt całkowity	wismodegib	█	obniżenie	█	obniżenie	TAK		
	wismodegib	█	█	koszt całkowity	komparator	848	bez zmian	848	bez zmian	TAK		
	wismodegib	█	█	ICUR	n.d.	█	obniżenie	█	obniżenie	TAK		
Cena zbytu netto wismodegibu [PLN]	wismodegib	█	█	koszt całkowity	wismodegib	█	wzrost	█	wzrost	TAK		
	wismodegib	█	█	koszt całkowity	komparator	848	bez zmian	848	bez zmian	TAK		
	wismodegib	█	█	ICUR	n.d.	█	wzrost	█	wzrost	TAK		
QALY	n.d.	PFS = 0,84 Progresja = 0,71	PFS = 0 Progresja = 0	QALY	wismodegib	2,999	obniżenie do 0	0,000	obniżenie do 0	TAK		
	n.d.	PFS = 0,84 Progresja = 0,71	PFS = 0 Progresja = 0	QALY	komparator	1,213	obniżenie do 0	0,000	obniżenie do 0	TAK		
Wiek	n.d.	61,4	40	koszt całkowity	wismodegib	█	wzrost	█	wzrost	TAK		
	n.d.	61,4	40	koszt całkowity	komparator	848,5	wzrost	848,6	wzrost	TAK		
	n.d.	61,4	80	koszt całkowity	wismodegib	█	obniżenie	█	obniżenie	TAK		
	n.d.	61,4	80	koszt całkowity	komparator	848,5	obniżenie	847,0	obniżenie	TAK		
Stopa dyskontowa: koszty	n.d.	5%	0%	koszt całkowity	wismodegib	█	wzrost	█	wzrost	TAK		
	n.d.	5%	0%	koszt całkowity	komparator	848	wzrost	873	wzrost	TAK		
Stopa dyskontowa: efekty	n.d.	3,5%	0%	QALY	wismodegib	2,999	wzrost	3,373	wzrost	TAK		
	n.d.	3,5%	0%	QALY	komparator	1,213	wzrost	1,286	wzrost	TAK		
	n.d.	25	10	koszt całkowity	wismodegib	█	obniżenie	█	obniżenie	TAK		

Testowany parametr	Parametry wyjściowe				Wartość wyjściowa parametru				Obserwowane zmiany (wynik walidacji)		
	Interwencja	Wartość wyjściowa	Wartość testowana	Parametr wynikowy	Interwencja	Wynik wyjściowy	Oczekiwany kierunek zmiany	Wartość otrzymana	Kierunek zmiany	Wynik zgodny z oczekiwanym?	
Horyzont czasowy [lata]	n.d.	25	10	koszt całkowity	komparator	848	obniżenie	843	obniżenie	TAK	
	n.d.	25	10	QALY	wismodegib	2,999	obniżenie	2,776	obniżenie	TAK	
	n.d.	25	10	QALY	komparator	1,213	obniżenie	1,186	obniżenie	TAK	

5.3. Opinia ekspertów medycznych w zakresie praktyki klinicznej u chorych z rakiem podstawnocomórkowym (mBCC, laBCC)

Z konsultacji z polskimi ekspertami klinicznymi - w dziedzinie chirurgii [22], dermatologii [23] i onkologii [24] - wynika, że w Polsce w leczeniu zaawansowanego raka podstawnocomórkowego stosuje się różnorodne opcje terapeutyczne, a przebieg leczenia jest wysoce zindywidualizowany.

Początkowo często stosowane jest leczenie chirurgiczne, do których zaliczono również chirurgiczne leczenie paliatywne (operacje korekty, uzupełniania). Udział leczenia chirurgicznego maleje w kolejnych rzutach choroby. Kolejno wskazano radioterapię oraz inne, różnorodne interwencje, głównie o charakterze zachowawczym. Według ekspertów, z braku innych opcji, zdarza się stosowanie leczenia chirurgicznego i radioterapii u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do tych terapii.

Odsetki chorych z laBCC i mBCC, u których stosowane są poszczególne interwencje w trzech kolejnych rzutach choroby zestawiono w tabeli poniżej. Opinia poszczególnych ekspertów medycznych została zamieszczona w pliku MS® Office Excel, dołączonym do niniejszej analizy [26]. W pliku tym znajdują się także dane z kart pacjentów, z których korzystano m.in. przy wyborze zasobów stanowiących podstawę oszacowania kosztów zindywidualizowanego leczenia paliatywnego. Poniżej zamieszczono zagregowane w obrębie poszczególnych rzutów leczenia.

Tabela 62
Opinia ekspertów medycznych [22, 23, 24]

Interwencja		laBCC nie spełniający kryteriów leczenia chirurgią/radioterapią			mBCC		
		I rzut	II rzut	III rzut	I rzut	II rzut	III rzut
Leczenie chirurgiczne (radykalne i paliatywne)		■	■	■	■	■	■
Radioterapia		■	■	■	■	■	■
Metody inne, niż chirurgia i radioterapia	Leczenie ran/wspomagające	■	■	■	■	■	■
	Terapia miejscowa	■	■	■	■	■	■
	Terapia fotodynamiczna	■	■	■	■	■	■
	Chemioterapia	■	■	■	■	■	■
	Metotreksat	■	■	■	■	■	■
	Wismodegib	■	■	■	■	■	■

¹w tym paliatywne: 37,5%, oraz estetyczne w obrębie zmiany: 10,5%; ²w tym paliatywne: 27,5%, oraz estetyczne w obrębie zmiany: 10,5%; ³ w tym paliatywne: 35%, oraz estetyczne w obrębie zmiany: 5,5%

^{*}tradycyjne wycięcie zmian: 55%, chirurgia Mohsa 12%, kriochirurgia: 11%; ^{**}tradycyjne wycięcie zmian: 45%, chirurgia Mohsa 16%, kriochirurgia: 11%; ^{***} tradycyjne wycięcie zmian: 25%, chirurgia Mohsa 21%, operacja rekonstrukcji: 19%.

[&]w tym 1% chemioterapia lokoregionalna (w obrębie zmiany)

Mając na uwadze fakt, że wnioskowany program lekowy przewiduje zastosowanie wismodegibu u chorych, u których leczenie chirurgiczne i radioterapia nie mają już zastosowania, z wyżej przedstawionych danych uzyskanych od ekspertów wynika, że jako interwencje opcjonalne dla

wismodegibu, stosowane w ramach aktualnej praktyki w docelowej populacji programu można rozpatrywać:

- leczenie wspomagające
- leczenie ran,
- leczenie miejscowe,
- terapię fotodynamiczną,
- chemioterapię.

W celu wyznaczenia częstości leczenia ran posłużono się danymi z kart pacjentów [26]. Natomiast w ramach leczenia wspomagającego wyróżniono leczenie przeciwbólowe (na podstawie opinii [redacted]) oraz opiekę psychologiczną ([redacted]). Poniższe tabele zestawiają wartości wykorzystane w ramach analizy podstawowej w oparciu o dane uśrednione dla trzech rzutów leczenia (Tabela 63) oraz analizy wrażliwości (I, II oraz III rzut leczenia – zobacz Tabela 64).

Tabela 63
Wartości wykorzystane w analizie podstawowej (w oparciu o dane uśrednione dla trzech rzutów leczenia oraz dane z kart pacjentów)

Interwencja	laBCC	dmBCC
Leczenie przeciwbólowe	[redacted]	[redacted]
Opieka psychologiczna	[redacted]	[redacted]
Terapia fotodynamiczna	[redacted]	[redacted]
Terapia miejscowa	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia - cisplatyna	[redacted]	[redacted]
Leczenie rany	[redacted]	[redacted]

Tabela 64
Wartości wykorzystane w analizie wrażliwości (w oparciu o I, II oraz III rzut leczenia oraz dane z kart pacjentów)

Interwencja	laBCC			dmBCC		
	I rzut	II rzut	III rzut	I rzut	II rzut	III rzut
Leczenie przeciwbólowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opieka psychologiczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Terapia fotodynamiczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Terapia miejscowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia - cisplatyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie rany	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.4. Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana Meiera (materiały dostarczone przez Wnioskodawcę)

Dane źródłowe znajdują się w modelach ekonomicznych w arkuszach: „Parametric-KM Plot”, „KM PFS”, „KM OS”, „PFS Parameters (IRF)”, „PFS Parameters (INV)”, „OS Parameters”, „OS Parameters Komp”.

W tabeli poniżej (Tabela 65) zestawiono dane na temat kryterium dopasowania AIC poszczególnych krzywych parametrycznych do krzywej *Kaplana-Meiera PFS* (pogrubiono parametry najlepiej dopasowanej krzywej). W analizie podstawowej przyjęto ocenę wystąpienia progresji choroby dokonaną przez niezależny komitet oceniający (IRF). Założenie takie ma charakter konserwatywny. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym PFS wyznaczono na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy biorących udział w próbie klinicznej (INV).

Tabela 65
Kryterium AIC dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana Meiera PFS

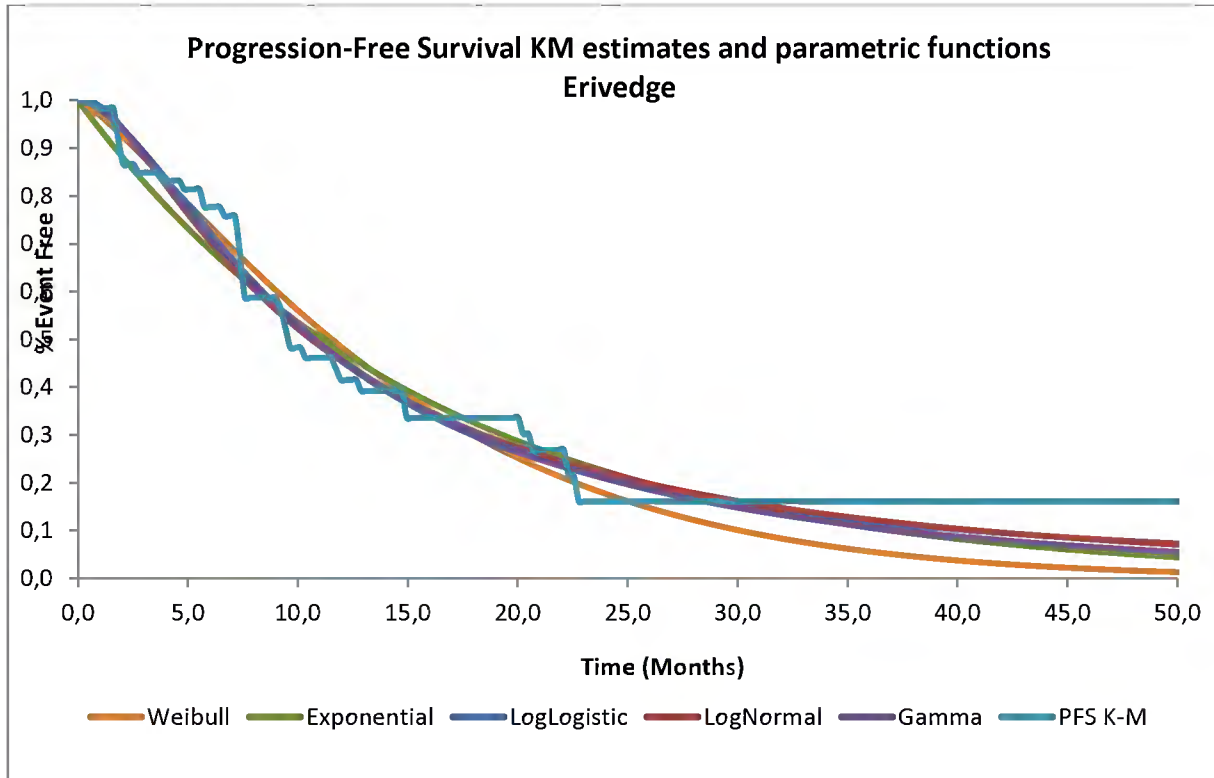
Krzywa parametryczna	laBCC	mBCC	Źródła danych
PFS – na podstawie danych IRF (analiza podstawowa)			
Log-logistyczna	147,037	56,178	Modele ekonomiczne – arkusz „Parametric-KM Plot”
Gamma	148,535	59,751	
Log-normalna	146,649	57,772	
Weibulla	148,303	62,388	
Wykładnicza	148,936	70,597	
PFS – na podstawie danych INV (analiza wrażliwości)			
Log-logistyczna	140,800	72,997	Modele ekonomiczne – arkusz „Parametric-KM Plot”
Gamma	141,334	74,357	
Log-normalna	139,535	72,624	
Weibulla	143,298	76,884	
Wykładnicza	142,481	78,919	

*krzywa parametryczna Gamma nie powinna być brana pod uwagę w wyznaczeniu przeżycia całkowitego w ramieniu dmBCC z uwagi na brak zbieżności

Na wykresach poniżej (Wykres 3 - Wykres 6) przedstawiono porównanie krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywych *Kaplana-Meiera* dla przeżycia wolnego od progresji choroby.

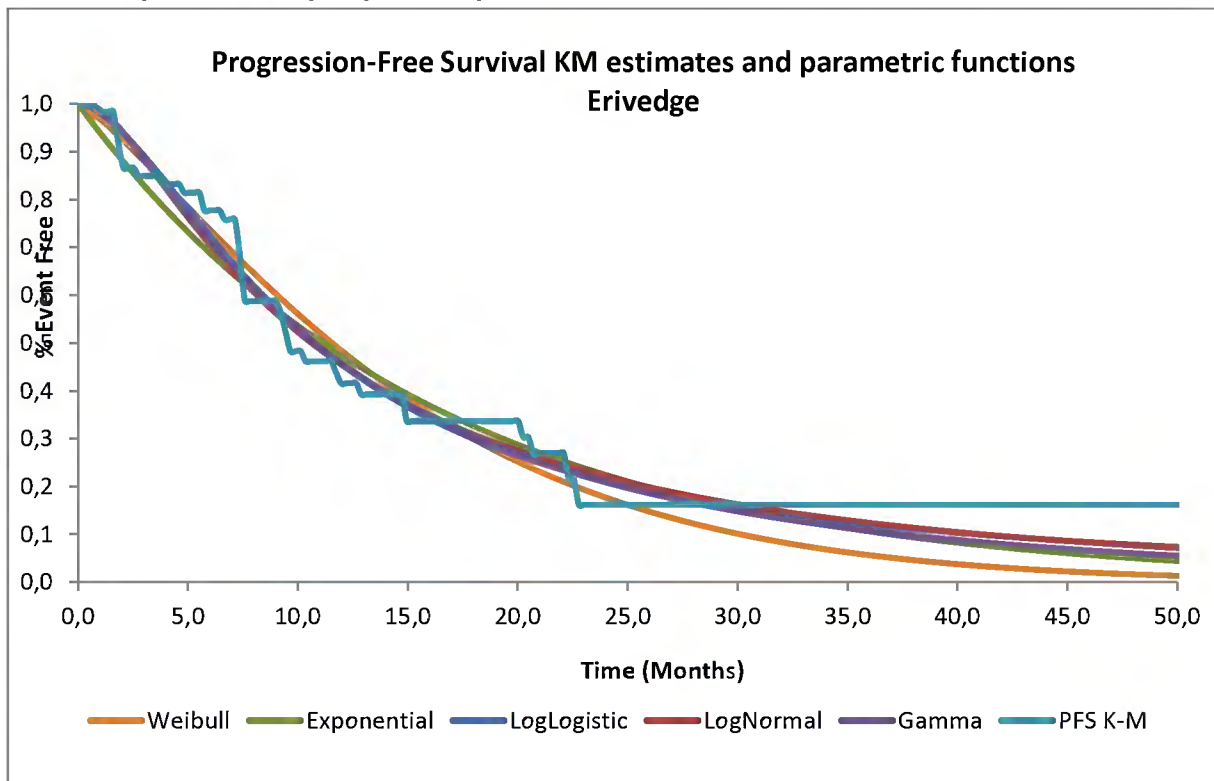
Wykres 3

Przeżycie wolne od progresji (oceniane przez IRF) w grupie pacjentów z laBCC – krzywa Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne

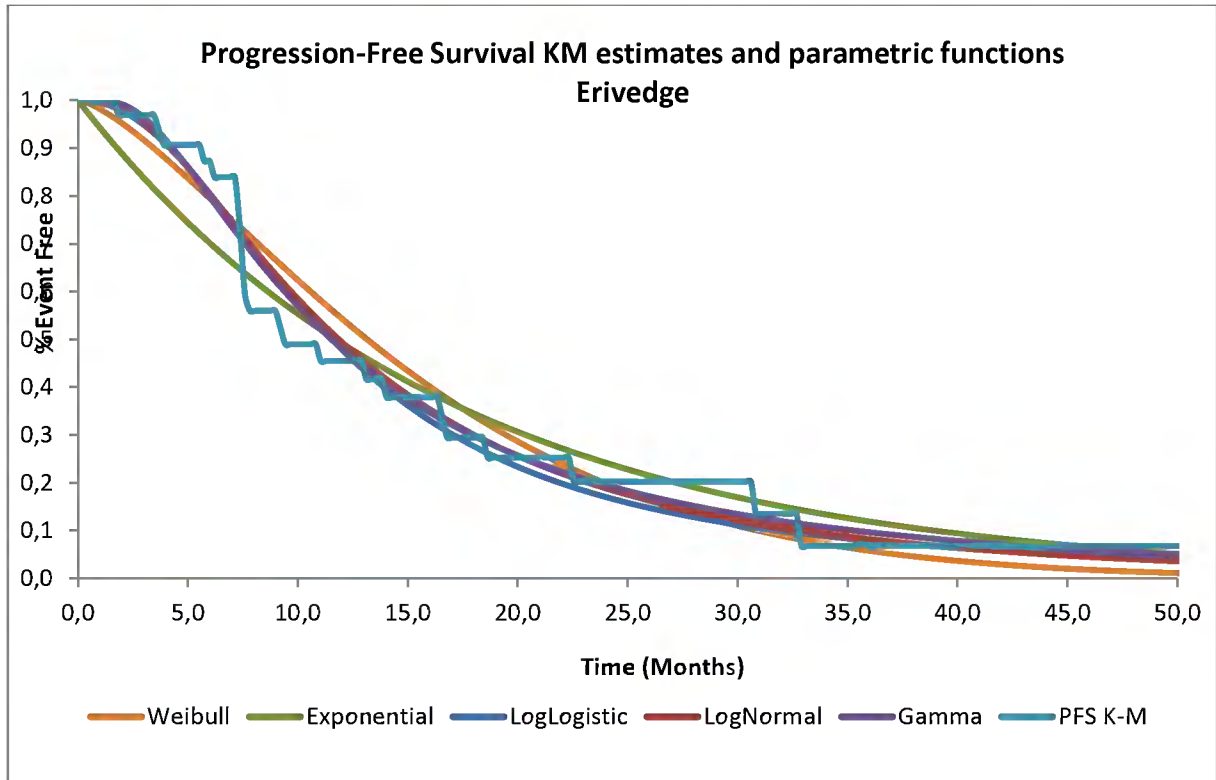


Wykres 4

Przeżycie wolne od progresji (oceniane przez INV) w grupie pacjentów z laBCC – krzywa Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne



Wykres 5
Przeżycie wolne od progresji (oceniane przez IRF) w grupie pacjentów z mBCC- krzywa Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne



Wykres 6
Przeżycie wolne od progresji (oceniane przez INV) w grupie pacjentów z mBCC- krzywa Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe parametryczne

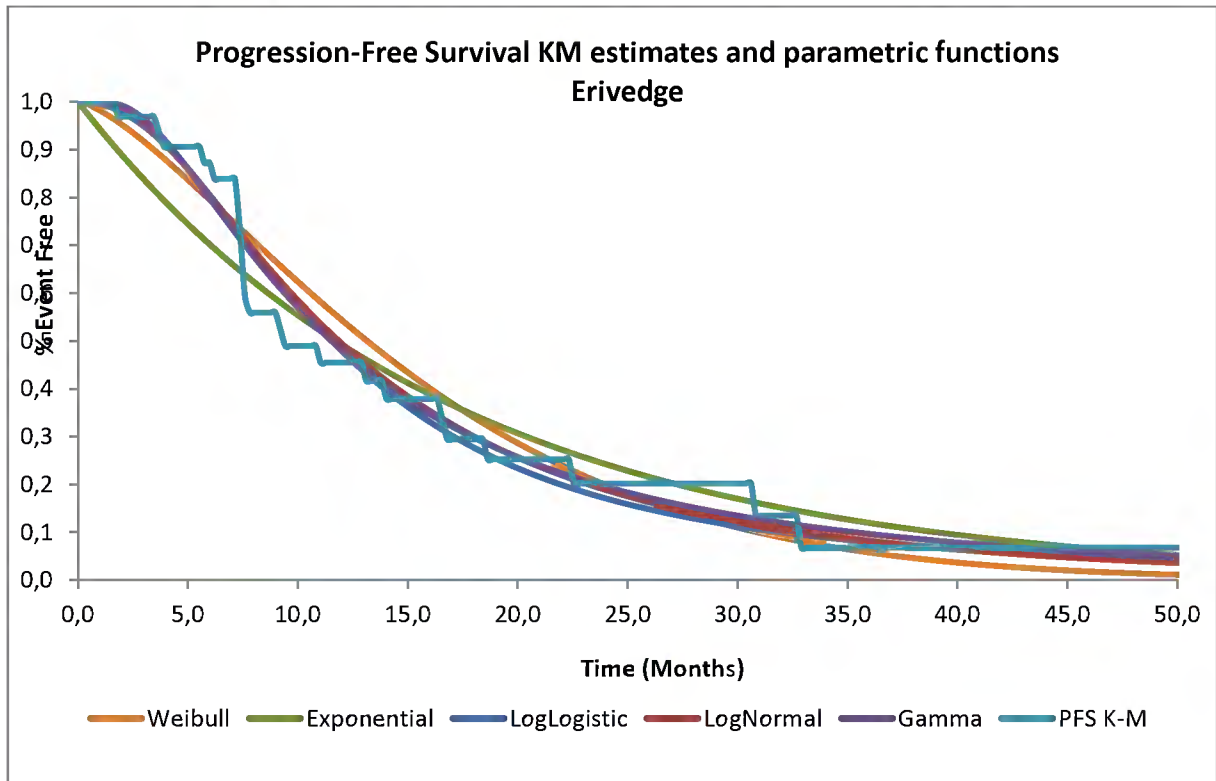


Tabela 66 zestawia dane na temat kryterium dopasowania AIC poszczególnych krzywych parametrycznych do krzywej *Kaplana-Meiera OS*. Pogrubiono parametry najlepiej dopasowanej krzywej.

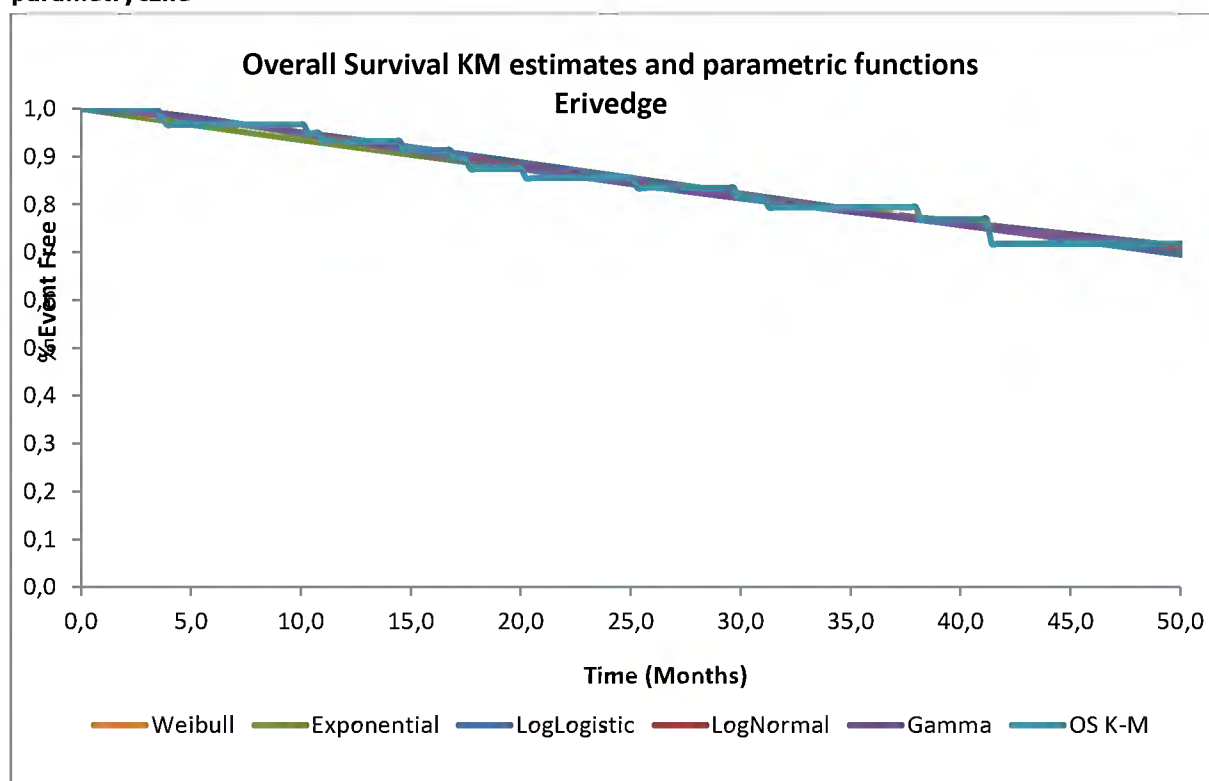
Tabela 66
Kryterium AIC dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana Meiera OS

Krzywa parametryczna	laBCC	mBCC	Źródła danych
Wykładnicza	85,626	75,512	Modele ekonomiczne – arkusz „Parametric-KM Plot”
Weibulla	87,004	75,199	
Log-logistyczna	86,867	73,858	
Log-normalna	86,485	72,421	
Gamma	88,451	68,870*	

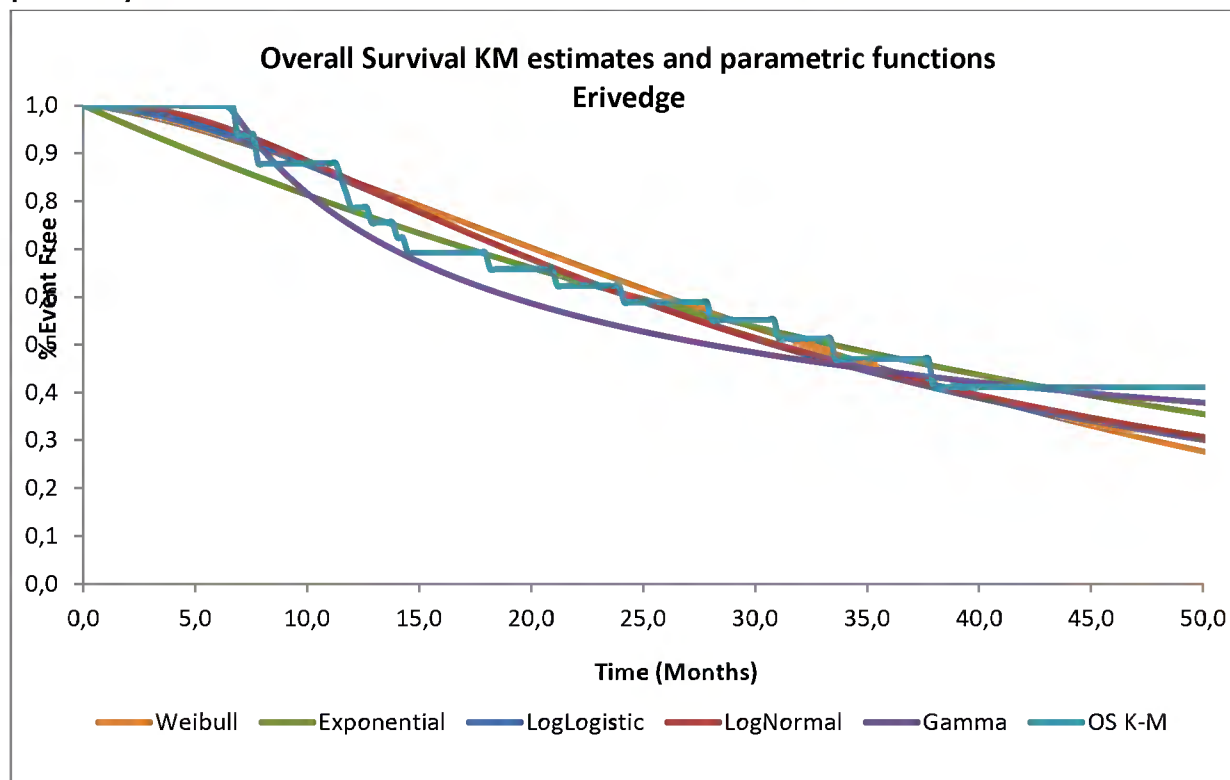
*krzywa parametryczna Gamma nie powinna być brana pod uwagę w wyznaczeniu przeżycia całkowitego w ramieniu dmBCC z uwagi na brak zbieżności

Wykresy: Wykres 7 oraz Wykres 8 obrazują porównanie krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywych *Kaplana-Meiera* dla przeżycia całkowitego.

Wykres 7
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów z laBCC – krzywa *Kaplana-Meiera* i dopasowane krzywe parametryczne



Wykres 8
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów z mBCC – krzywa *Kapłana-Meiera* i dopasowane krzywe parametryczne



5.5. Powierzchnia ciała

Powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru *Dubois&Dubois* dla populacji osób dorosłych w zależności od wzrostu i masy ciała:

$$0,007184 \times (\text{waga w kg}^{0,425}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,725}),$$

Z uwagi na brak informacji dotyczących wzrostu oraz masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [12] informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu *Waga i nadwaga Polaków* [33] dla populacji osób dorosłych > 61 r. ż. Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Tabela 67
Kalkulacja średniej powierzchni ciała

Parametr	Dorośli*	Źródła danych
Średnia masa ciała [kg]	73,83	[33]
Średni wzrost [cm]	166,91	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,83	kalkulacja

* średni wzrost oraz masa ciała dla populacji osób dorosłych (wiek >61 lat)

5.6. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Tabela 68
Refundowane preparaty zawierające cisplatinę (stan na maj - czerwiec 2015 r. [19])

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wzrostem odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]	Źródło
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	108,0, cisplatinum	9,48	bezpłatne	0	0,9480	[19]
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820		22,68	bezpłatne	0	0,9072	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837		39,69	bezpłatne	0	0,7938	
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698		9,41	bezpłatne	0	0,9410	
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704		44,23	bezpłatne	0	0,8846	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600		9,07	bezpłatne	0	0,9070	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631		36,29	bezpłatne	0	0,7258	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648		70,88	bezpłatne	0	0,7088	

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom dostępność	Wysokość dopłaty świadczeni opiekunicy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]	Źródło	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481		9,48	bezpłatne	0	0,9480		
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990958504		44,23	bezpłatne	0	0,8846		
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535		79,38	bezpłatne	0	0,7938		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		6,80	bezpłatne	0	0,6800		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752		21,55	bezpłatne	0	0,8620		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		36,29	bezpłatne	0	0,7258		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		68,04	bezpłatne	0	0,6804		

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

Tabela 69
Wybrane leki przeciwbólowe stosowane u chorych na nowotwory

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość op.	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Źródła danych
Refundowane preparaty zawierające ketoprofen w dawce 100 mg (stan na maj-czerwiec 2015 r. [19])								
Ketonal forte®, tabl. powł., 100 mg; 30 tabl.	141.1	14,67	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	9,52	
Ketoprofen-SF®, kaps. twarde, 100 mg; 20 kaps.	141.1	8,36	6,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	50%	4,93	
Ketores®, kaps., 100 mg; 14 kaps.	141.1	9,12	4,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	6,72	[19]
Profenid®, tabl. powł., 100 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	141.1	11,83	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	6,68	
Refastin®, tabl. powł., 100 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	141.1	14,32	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	9,17	
Nier refundowane preparaty zawierające paracetamol w dawce 1g (substancja czynna nie jest refundowana) (stan na 04.05.2015 [14])								
Paracetamol Biofarm, tabl. powlekane, 1 g; 10 tabl	-	9,75	-	-	-	-	-	[14]
Efferalgan Forte®, tabl. muujące, 1 g; 8 tabl.	-	13,05	-	-	-	-	-	

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość op.	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Źródła danych
Refundowane opatrunki sterylne (stan na maj - czerwiec 2015 r. [19])								
Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 5 x 5 cm, 1 szt.	220.7	4,60	1,92	Przewlekle owrzodzenia	-	30%	3,26	
Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 10x10 cm ²	220.7	9,49	7,69	Przewlekle owrzodzenia	-	30%	4,11	[19]
Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro, 10x20 cm ²	220.7	15,38	15,38	Przewlekle owrzodzenia	-	30%	4,61	

5.7. Prawdopodobieństwo zgonu według Tablic trwania życia 2013 (GUS)

Tabela 70. Roczne prawdopodobieństwo zgonu według wieku i płci na podstawie Tablic trwania życia 2013 (GUS)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	mężczyzna	kobieta		mężczyzna	kobieta		mężczyzna	kobieta
0	0,00496	0,00418	34	0,00154	0,00045	68	0,03056	0,01365
1	0,00027	0,00026	35	0,00168	0,00050	69	0,03262	0,01473
2	0,00022	0,00019	36	0,00185	0,00055	70	0,03489	0,01595
3	0,00017	0,00013	37	0,00203	0,00061	71	0,03741	0,01735
4	0,00014	0,00010	38	0,00224	0,00069	72	0,04022	0,01899
5	0,00012	0,00009	39	0,00247	0,00077	73	0,04337	0,02094
6	0,00011	0,00008	40	0,00272	0,00086	74	0,04689	0,02327
7	0,00011	0,00008	41	0,00299	0,00097	75	0,05084	0,02604
8	0,00011	0,00008	42	0,00329	0,00109	76	0,05523	0,02933
9	0,00011	0,00009	43	0,00362	0,00122	77	0,06008	0,03317
10	0,00012	0,00010	44	0,00399	0,00138	78	0,06542	0,03760
11	0,00013	0,00011	45	0,00440	0,00155	79	0,07124	0,04266
12	0,00015	0,00013	46	0,00486	0,00174	80	0,07755	0,04833
13	0,00018	0,00015	47	0,00537	0,00195	81	0,08436	0,05462
14	0,00024	0,00018	48	0,00595	0,00219	82	0,09166	0,06154
15	0,00033	0,00021	49	0,00659	0,00244	83	0,09949	0,06908
16	0,00047	0,00023	50	0,00729	0,00273	84	0,10785	0,07725
17	0,00065	0,00025	51	0,00805	0,00304	85	0,11678	0,08607
18	0,00080	0,00026	52	0,00887	0,00337	86	0,12633	0,09560
19	0,00091	0,00025	53	0,00976	0,00374	87	0,13650	0,10585
20	0,00097	0,00024	54	0,01070	0,00415	88	0,14737	0,11690
21	0,00099	0,00023	55	0,01170	0,00458	89	0,15899	0,12883
22	0,00100	0,00022	56	0,01277	0,00505	90	0,17131	0,14157
23	0,00101	0,00022	57	0,01390	0,00556	91	0,18456	0,15545
24	0,00101	0,00022	58	0,01509	0,00610	92	0,19857	0,17024
25	0,00102	0,00023	59	0,01635	0,00668	93	0,21336	0,18597
26	0,00103	0,00024	60	0,01768	0,00729	94	0,22890	0,20262
27	0,00105	0,00026	61	0,01906	0,00794	95	0,24522	0,22019
28	0,00108	0,00027	62	0,02050	0,00863	96	0,26228	0,23868
29	0,00113	0,00030	63	0,02200	0,00935	97	0,28008	0,25805
30	0,00118	0,00032	64	0,02355	0,01011	98	0,29860	0,27829
31	0,00124	0,00034	65	0,02517	0,01091	99	0,31781	0,29936
32	0,00132	0,00037	66	0,02686	0,01176	100	0,33768	0,32120
33	0,00142	0,00041	67	0,02865	0,01267	-	-	-

Tabela sporządzona na podstawie Tablic trwania życia 2013 GUS [13].

5.8. Analiza wrażliwości – dodatkowe kalkulacje

5.8.1. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym – analiza wrażliwości

Minimalne i maksymalne oszacowanie kosztu jednostkowego rezonansu magnetycznego/tomografii komputerowej (zobacz 4.2.4.6.1, Tabela 23, str. 43) posłużyły do kalkulacji zakresu zmienności ryczału za diagnostykę we wnioskowanym programie lekowym „WISMODEGIB w leczeniu chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C 44)”.

Na podstawie informacji zawartych w opisie wnioskowanego programu lekowego założono, że badania diagnostyczne wykonuje się przy wstępnej kwalifikacji, a następnie średnio co 8 tygodni w ramach monitorowania bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowanego leczenia wismodegibem. Na tej podstawie oraz uwzględniając minimalne i maksymalne oszacowanie kosztu jednostkowego RM/KT oszacowano średnią kwotę ryczału rocznego za diagnostykę w programie lekowym (Tabela 71).

Tabela 71
Ryczałt roczny za diagnostykę w programie – analiza wrażliwości

Parametr	Koszt jednostkowy badania monitorującego [PLN]	Liczba badań monitorujących /rok	Koszt roczny monitorowania [PLN]	Wielkość ryczału rocznego za diagnostykę [pkt]	Źródła danych
Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym - minimum	218,52 (=64,26+154,26)	7,5 (=1* + 52/8)	1 638,90	31,52 (=1 638,90 / 52)	[Tabela 22, Tabela 23, zał. 5.1]
Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym - maksimum	922,26 (=64,26+858,00)	7,5 (=1* + 52/8)	6 916,95	133,02 (=6 916,95 / 52)	

*badania wykonywane w ramach kwalifikacji do programu lekowego

W poniższej tabeli (Tabela 72) zestawiono koszty związane diagnostyką oraz monitorowaniem w programie lekowym oraz wyznaczono wysokość kosztu na jeden tygodniowy cykl.

Tabela 72
Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego z zastosowaniem wismodegibu w przeliczeniu na cykl tygodniowy – analiza wrażliwości

Nazwa świadczenia	Koszt roczny świadczenia* [PLN]	Łączny koszt roczny [PLN]	Liczba cykli w roku	Koszt/cykl tygodniowy [PLN]	Źródła danych
Minimum					
Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)	1 638,90	2 418,90	52	46,52	Tabela 71

Nazwa świadczenia	Koszt roczny świadczenia* [PLN]	Łączny koszt roczny [PLN]	Liczba cykli w roku	Koszt/cykl tygodniowy [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	780,00				Tabela 26
Maksimum					
Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego (ICD-10 C44)	6 916,95	7 696,95	52	148,02	Tabela 71
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	780,00				Tabela 26

*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

5.8.2. Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oszacowanie użyteczności stanów zdrowia dokonano na podstawie skrajnych wartości średnich dla poszczególnych stanów zdrowia przedstawionych w Tabeli 44. Minimalną wartość użyteczności skalkulowano przy wykorzystaniu wartości dla zmian o rozmiarze 6 cm, natomiast maksymalną wartość użyteczności oszacowano przy przyjęciu wartości dla zmiany o rozmiarze 2 cm.

Tabela 73
Zestawienie użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych do oszacowania skrajnych wartości wag użyteczności w ramach analizy wrażliwości

Stan zdrowia	Użyteczność		Źródła danych
	Minimum*	Maksimum**	
„odpowiedź całkowita”	0,94		[28]
„odpowiedź częściowa”	0,82	0,88	[28]
„choroba stabilna”	0,76	0,82	[28]
„progresja choroby”	0,67	0,74	[28]
Zmiany wieloogniskowe	-0,02***		Skalkulowane w oparciu o [28]

*dla zmian o rozmiarze 6 cm; **dla zmian o rozmiarze 2 cm; ***obniżenie użyteczności o 0,02 (różnica pomiędzy użytecznościami dla stanów choroba stabilna zmiana wieloogniskowa o wielkości 2 cm” vs „choroba stabilna + zmiana 2 cm”)

Wartość użyteczności dla stanu zdrowia PFS oszacowano jako średnią ważoną liczebnością pacjentów w stanie SD, CR lub PR. Ponieważ odsetki pacjentów w stanach SD, CR lub PR zmieniają się w czasie, upraszczając ten dynamiczny proces, użyteczność stanu zdrowia pacjentów oszacowano jako średnią ważoną liczebnością pacjentów w poszczególnych trzech stanach w czasie od 0 do 300 dni i powyżej 300 dni zaczerpnięte z badania ERIVANCE [3] (kalkulacje rozkładu pacjentów w danych

stanach zdrowotnych znajdują się w modelach dołączonych do niniejszej analizy – arkusz kalkulacyjny „Prop SD vs ORR”).

Tabela 74
Wartość użyteczności dla stanu „brak progresji choroby” – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	% chorych [3]		Użyteczność ważona wielkością zmiany**	Użyteczność stanu PFS ważona uzyskaną odpowiedzią na leczenie	
	laBCC	dmBCC*		laBCC	dmBCC
Minimum – w oparciu o wartości średnie					
„odpowiedź całkowita”	34%	0%	0,94	0,85	0,81
„odpowiedź częściowa”	52%	86%	0,82		
„choroba stabilna”	14%	14%	0,76		
Maksimum – w oparciu o wartości średnie					
„odpowiedź całkowita”	34%	0%	0,94	0,89	0,87
„odpowiedź częściowa”	52%	86%	0,88		
„choroba stabilna”	14%	14%	0,82		

*w oparciu o dane dla mBCC; **zgodnie z Tabela 73

Poniżej zamieszczono kalkulację użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia chorych z laBCC oraz dmBCC, w której posłużono się odsetkami pacjentów z wieloogniskowymi zmianami znajdujących się w poszczególnych stanach zdrowia w oparciu o badanie ERIVANCE [3]. Dla stanu PFS odsetki pacjentów ze zmianami wieloogniskowymi oszacowano na podstawie danych o wielkości zmian dla stanów CR, PR oraz SD oraz odsetków pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach na podstawie wyników badania ERIVANCE [3].

Tabela 75
Wartość użyteczności ważona proporcją pacjentów z wieloogniskowymi zmianami

Stan zdrowia	% chorych ze zmianami wieloogniskowymi [3]		Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zmian wieloogniskowych [Tabela 73]	Użyteczność stanu PFS ważona uzyskaną odpowiedzią na leczenie [Tabela 73, Tabela 74]	
	laBCC	dmBCC*		laBCC	dmBCC
Minimum					
„progresja choroby”	25%	0%	0,02	0,665	0,670
„stan zdrowia wolny od progresji”	35%**	87%***		0,845	0,794
Maksimum					
„progresja choroby”	25%	0%	0,02	0,735	0,740
„stan zdrowia wolny od progresji”	35%**	87%***		0,884	0,854

*w oparciu o dane dla mBCC; **oszacowano jako 36%×34% + 41%×52% + 35%×14%; ***oszacowano jako 0% + 91%×86% + 65%×14%

5.8.3. Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości częstość stosowania poszczególnych metod leczenia wyszczególnionych w ramach zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przyjęto w oparciu o dane dla I oraz III linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, przyjmując je jako skrajne wartości, służące do oszacowań analizy podstawowej. Zestawienie wyników badania ankietowego zamieszczono w załączniku 5.3 (Tabela 64, str. 105). Koszty jednostkowe poszczególnych metod leczenia oraz diagnostyki/monitorowania zamieszczono odpowiednio w rozdziale 4.2.4.5 (str. 30) oraz w rozdziale 4.2.4.6.2 (str. 46). Poniżej oszacowano koszty poszczególnych świadczeń (wraz z kosztami diagnostyki) wchodzących w skład zindywidualizowanego leczenia paliatywnego.

Tabela 76
Średni koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – analiza wrażliwości

Opcja terapeutyczna		Częstość stosowania	Koszt jednostkowy (świadczenie+ diagnostyka) [PLN]		Średni koszt diagnostyki przypadający na pacjenta [PLN]	
			NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
W oparciu o dane dla III rzutu leczenia osób z aBCC						
laBCC						
Koszt stałe tygodniowe	Monitorowanie leczenia	■	2,24	2,24	2,84	10,45
	Leczenie wspomagające - leczenie przeciwbólowe	■	1,20	16,41		
Koszty jednorazowe / terapię	Leczenie wspomagające - opieka psychologiczna	■	3 376,80	3 376,80	1 268,91	1 827,98
	Terapia fotodynamiczna (PDT)	■	124,80*	3 574,80*		
	Terapia miejscowa (np. imikwimod, krem 5-FU)	■	124,80*	1 046,77*		
	Chemioterapia (cisplatyna)	■	2 515,32	2 515,32		
	Leczenie rany	■	652,96	1 291,25		
dmBCC						
Koszt stałe tygodniowe	Monitorowanie leczenia	■	2,70	2,70	3,66	15,83
	Leczenie wspomagające - leczenie przeciwbólowe	■	1,20	16,41		

Opcja terapeutyczna		Częstość stosowania	Koszt jednostkowy (świadczenie+ diagnostyka) [PLN]		Średni koszt diagnostyki przypadający na pacjenta [PLN]	
			NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
Koszty jednorazowe / terapię	Leczenie wspomagające - opieka psychologiczna	████	3 376,80	3 376,80	637,64	1 197,24
	Terapia fotodynamiczna (PDT)	████	150,45**	3 600,45**		
	Terapia miejscowa (np. imikwimod, krem 5-FU)	████	150,45**	1 129,33**		
	Chemioterapia (cisplatyna)	████	2 515,32	2 515,32		
	Leczenie rany	████	652,96	1 291,25		
W oparciu o dane dla I rzutu leczenia osób z aBCC						
IaBCC						
Koszt stałe tygodniowe	Monitorowanie leczenia	████	2,24	2,24	2,54	6,34
	Leczenie wspomagające - leczenie przeciwbólowe	████	1,20	16,41		
Koszty jednorazowe / terapię	Leczenie wspomagające - opieka psychologiczna	████	3 376,80	3 376,80	474,09	1 080,98
	Terapia fotodynamiczna (PDT)	████	124,80*	3 574,80*		
	Terapia miejscowa (np. imikwimod, krem 5-FU)	████	124,80*	1 103,68*		
	Chemioterapia (cisplatyna)	████	2 532,75	2 532,75		
	Leczenie rany	████	652,96	1 291,25		
dmBCC						
Koszt stałe tygodniowe	Monitorowanie leczenia	████	2,70	2,70	3,06	7,62
	Leczenie wspomagające - leczenie przeciwbólowe	████	1,20	16,41		
Koszty jednorazowe / terapię	Leczenie wspomagające - opieka psychologiczna	████	3 376,80	3 376,80	463,47	885,07
	Terapia fotodynamiczna (PDT)	████	150,45**	3 600,45**		
	Terapia miejscowa (np.	████	150,45**	1 129,33**		

Opcja terapeutyczna	Częstość stosowania	Koszt jednostkowy (świadczenie+ diagnostyka) [PLN]		Średni koszt diagnostyki przypadający na pacjenta [PLN]	
		NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
imikwimod, krem 5-FU)					
Chemioterapie (cisplatyna)	■	2 532,75	2 532,75		
Leczenie rany	■	652,96	1 291,25		

*w tym koszt diagnostyki wynoszący 124,80 PLN; **w tym koszt diagnostyki wynoszący 150,45 PLN

5.8.4. Przeżycie całkowite w ramieniu komparatora w populacji laBCC

W publikacji *Mikudina 2014* [17] oprócz danych dotyczących mediany przeżycia całkowitego (*Median OS*), określono również parametr *Overall OS*. Jednak autorzy ww. pracy [17] nie podali definicji *Overall OS*. Pomimo podjętych prób, nie udało się także uzyskać takiej informacji od autorów badania. Wydaje się, że parametr *Overall OS* może odpowiadać maksymalnemu przeżyciu chorych w populacji laBCC. Na tej podstawie oraz uwzględniając medianę przeżycia całkowitego przeprowadzono próbę dopasowania krzywych parametrycznych. Tabela 77 zestawia wartości, dla których przeprowadzono dopasowanie, natomiast Tabela 78 przedstawia parametry krzywych parametrycznych wraz z wyborem najlepiej dopasowanej krzywej. Dopasowanie zostało przeprowadzone metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem narzędzia „Solver” dostępnego w programie *Microsoft Excel* (postąpiono analogicznie jak przy dopasowaniu krzywych dla populacji dmBCC – zobacz rozdział 4.2.5.2, str. 54).

Tabela 77
Wartości określające przeżycie całkowite, na podstawie których dokonano dopasowania

Czas		% pacjentów dożywających	Komentarz
Miesiące	Tygodnie		
0	0,0	100%	Początek obserwacji
48	208,7	50%	<i>Median OS</i> = 48 miesięcy Mediana przeżycia całkowitego na podstawie <i>Mikudina 2014</i> [17]
102	443,5	0%	<i>Overall OS</i> = 102 miesięcy Maksymalne przeżycie całkowite na podstawie <i>Mikudina 2014</i> [17]

Tabela 78
Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywej przeżycia w populacji laBCC – analiza wrażliwości

Parametr	Krzywe parametryczne – zindywidualizowane leczenie paliatywne			
	Wykładnicza	Weibulla	Log-logistyczna	Log-normalna
Wzór	$=EXP(-parametr_a*t)$	$=EXP(-parametr_a*(t^{\wedge} parametr_b))$	$=1/(1+ parametr_a* t^{\wedge} parametr_b)$	$= 1 - ROZKŁAD.NORMALNY(((LN(t) - parametr_a) / parametr_b); 0;1;PRAWDA)$
Parametr a*	0,00444	0,00000	0,00000	5,34096
Parametr b*	-	2,55432	3,15375	0,20240
Suma kwadratów różnic	0,03032	0,00474	0,00677	0,000000010
Optymalna krzywa	Log-normalna			

t – okres czasu, którego jednostką jest przyjęty w modelu jednotygodniowy cykl; * w tabeli przedstawiono parametry zaokrąglone do pięciu miejsc po przecinku, natomiast w modelu wykorzystano wartość dokładną obliczoną z wykorzystaniem narzędzia Solver

W oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą i przedstawiony wyżej wzór wyznaczono prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w ramieniu komparatora w populacji laBCC w ramach analizy wrażliwości. Nie zdecydowano się na wykorzystanie tego dopasowania w ramach analizy podstawowej z uwagi na brak definicji *Overall OS* w publikacji *Mikudina 2014* [17], przez co istnieje ryzyko błędnej interpretacji parametru *Overall OS*.

5.9. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności w leczeniu raka podstawnokomórkowego.

Tabela 79
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 04.05.2015 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	("quality adjusted") OR ("cost utility") OR ("cost benefit") OR ("cost utilities") OR (CUA) OR ("health utilities") OR ("36-item short-form") OR ("12-item short-form") OR ("standard gamble") OR ("time tradeoff") OR ("time trade-off") OR (QALY) OR (QALYs) OR (QOL) OR (QWB) OR (EQ 5D) OR (EQ5D) OR (EUROQOL) OR (EURO QOL) OR (HUI) OR (HUI2) OR (HUI3) OR (SF-36) OR (SF-12) OR (TTO) OR (VAS) OR (ICER) OR (ICERs)	156 475
#2	(Basal Cell Carcinoma) OR (Basal Cell Carcinoma [Mesh]) OR (Basal Cell Carcinomas) OR (Carcinomas, Basal Cell) OR (Rodent Ulcer) OR (Rodent Ulcers) OR (Ulcers, Rodent) OR (Ulcer, Rodent) OR (Epithelioma, Basal Cell) OR (Basal Cell Epithelioma) OR (Basal Cell Epitheliomas) OR (Epitheliomas, Basal Cell) OR (Carcinoma, Basal Cell, Pigmented)	24 195
#3	#1 AND #2	82

Tabela 80
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 04.05.2015 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	("quality adjusted") OR ("cost utility") OR ("cost benefit") OR ("cost utilities") OR (CUA) OR ("health utilities") OR ("36-item short-form") OR ("12-item short-form") OR ("standard gamble") OR ("time tradeoff") OR ("time trade-off") OR (QALY) OR (QALYs) OR (QOL) OR (QWB) OR (EQ 5D) OR (EQ5D) OR (EUROQOL) OR (EURO QOL) OR (HUI) OR (HUI2) OR (HUI3) OR (SF-36) OR (SF-12) OR (TTO) OR (VAS) OR (ICER) OR (ICERs)	15 041
#2	(Basal Cell Carcinoma) OR (Basal Cell Carcinoma [Mesh]) OR (Basal Cell Carcinomas) OR (Carcinomas, Basal Cell) OR (Rodent Ulcer) OR (Rodent Ulcers) OR (Ulcers, Rodent) OR (Ulcer, Rodent) OR (Epithelioma, Basal Cell) OR (Basal Cell Epithelioma) OR (Basal Cell Epitheliomas) OR (Epitheliomas, Basal Cell) OR (Carcinoma, Basal Cell, Pigmented)	46
#3	#1 AND #2	14

Tabela 81
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry – filtr: *article* (data wyszukiwania 04.05.2015 r.)

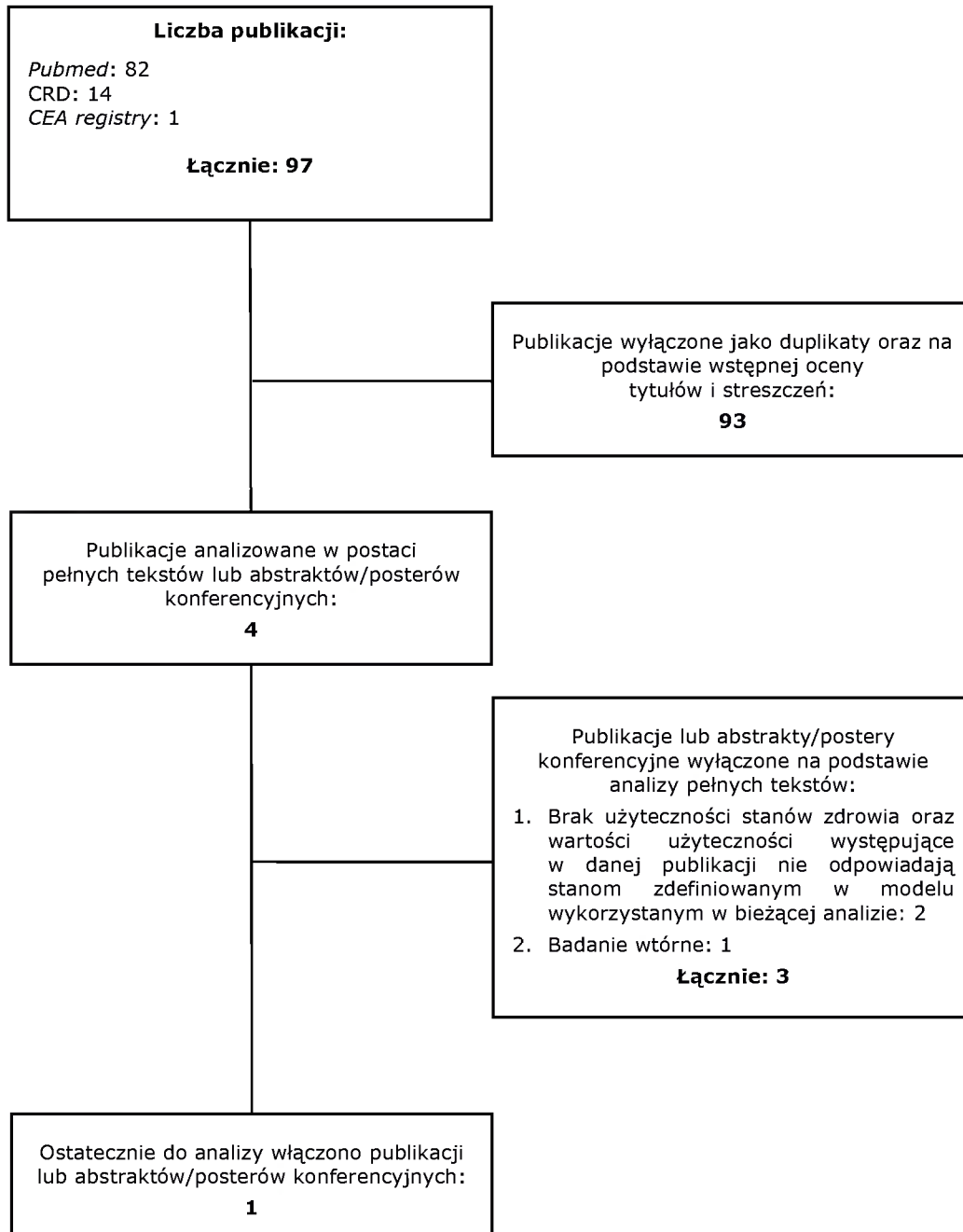
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników (<i>article</i>)
#1	basal cell carcinoma	1

5.9.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Wykres 9

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



5.10. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wismodegibu w leczeniu raka podstawnkomórkowego.

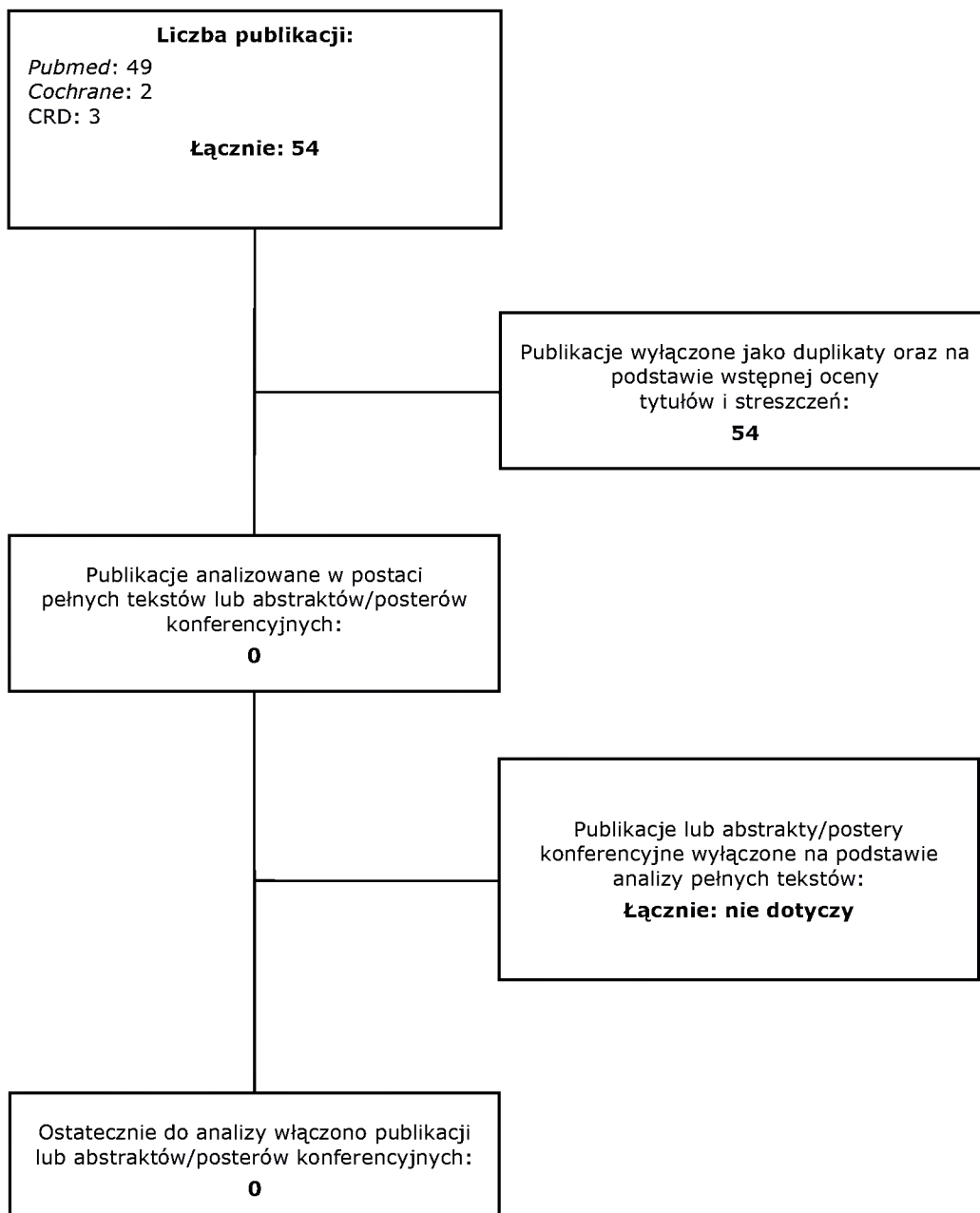
Tabela 82
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed, CRD, Cochrane (wyszukiwanie zakończone 04.05.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
PubMed		
#1	("2 chloro n [4 chloro 3 (2 pyridinyl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide") OR ("2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 (methysulfonyl)benzamide") OR ("2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide") OR (erivedge) OR (gdc 0449) OR (gdc0449) OR (HhAntag 691) OR (HhAntag691)OR (NSC 747691) OR (NSC747691) OR (NSC- 747691) OR (R 3616) OR (R3616 cpd) OR (R-3616) OR (vismodegib) OR (GDC-0449) OR (RG 3616) OR (RG3616) OR (RG-3616)	370
#2	economic* OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness- to-pay OR model OR model* OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation	2 701 455
#3	#1 and #2	49
CRD		
#1	("2 chloro n [4 chloro 3 (2 pyridinyl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide") OR ("2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 (methysulfonyl)benzamide") OR ("2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide") OR (erivedge) OR (gdc 0449) OR (gdc0449) OR (HhAntag 691) OR (HhAntag691)OR (NSC 747691) OR (NSC747691) OR (NSC- 747691) OR (R 3616) OR (R3616 cpd) OR (R-3616) OR (vismodegib) OR (GDC-0449) OR (RG 3616) OR (RG3616) OR (RG-3616)	3
Cochrane		
#1	("2 chloro n [4 chloro 3 (2 pyridinyl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide") OR ("2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 (methysulfonyl)benzamide") OR ("2 chloro n [4 chloro 3 (pyridin 2 yl) phenyl] 4 methanesulfonylbenzamide") OR (erivedge) OR (gdc 0449) OR (gdc0449) OR (HhAntag 691) OR (HhAntag691)OR (NSC 747691) OR (NSC747691) OR (NSC- 747691) OR (R 3616) OR (R3616 cpd) OR (R-3616) OR (vismodegib) OR (GDC-0449) OR (RG 3616) OR (RG3616) OR (RG-3616)	35
#2	#1: Economic Evaluations, Technology Assessments	2

5.10.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Wykres 10
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



5.10.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, w której porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku oraz w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

5.11. Wyniki analizy podstawowej oraz wrażliwości w odniesieniu do współczynników koszt/efekt (CUR)

Tabela 83 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji laBCC (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	
Perspektywa NFZ					
Analiza podstawowa	█	6,714	1 553	3,381	459
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	1 553	3,381	459
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	1 553	3,381	459
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	6,714	1 952	3,381	577
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	6,714	1 085	3,381	321
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	7,101	1 553	3,381	459
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	7,238	1 553	3,381	459

Parametr	Wismodegib		Komparator			Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	CUR	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		CUR
OS komparator – w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podst. danych z publikacji Mikudina 2014 [17]	█	6,714	█	1 429	2,626	544	█
Compliance = 100%	█	6,714	█	1 553	3,381	459	█
Minimalna wartość użyteczności	█	6,483	█	1 553	3,253	477	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	7,094	█	1 553	3,595	432	█
Brak dyskontowania	█	8,891	█	1 713	3,981	430	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	6,079	█	1 553	3,185	488	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	8,891	█	1 553	3,981	390	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	6,720	█	1 554	3,387	459	█
Horyzont czasowy = 40 lat	█	6,718	█	1 553	3,381	459	█
Horyzont czasowy = 32 lata	█	6,686	█	1 553	3,379	460	█
Perspektywa wspólna							
Analiza podstawowa	█	6,714	█	3 393	3,381	1 004	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	█	3 393	3,381	1 004	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	█	3 393	3,381	1 004	█

Parametr	Wismodegib		Komparator			Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	CUR	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		CUR
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	6,714	█	4 340	3,381	1 284	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	6,714	█	2 605	3,381	770	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	7,101	█	3 393	3,381	1 004	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	7,238	█	3 393	3,381	1 004	█
OS komparator – w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podst. danych z publikacji Mikudina 2014 [17]	█	6,714	█	3 021	2,626	1 151	█
Compliance = 100%	█	6,714	█	3 393	3,381	1 004	█
Minimalna wartość użyteczności	█	6,483	█	3 393	3,253	1 043	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	7,094	█	3 393	3,595	944	█
Brak dyskontowania	█	8,891	█	3 873	3,981	973	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	6,079	█	3 393	3,185	1 066	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	8,891	█	3 393	3,981	852	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	6,720	3 397	3,387	1 003
Horyzont czasowy = 40 lat	█	6,718	3 394	3,381	1 004
Horyzont czasowy = 32 lata	█	6,686	3 393	3,379	1 004

nie istnieje = cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przyjmując wartość ujemną

Tabela 84 Wyniki analizy podstawowej oraz prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dMBCC (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	
Perspektywa NFZ					
Analiza podstawowa	█	2,999	848	1,213	699
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	848	1,213	699
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	848	1,213	699
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	2,999	959	1,213	791
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	2,999	732	1,213	604

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	3,281	848	1,213	█ 699
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,801	848	1,213	█ 699
OS komparator - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,999	862	1,280	█ 674
Compliance = 100%	█	2,999	848	1,213	█ 699
Minimalna wartość użyteczności	█	2,849	848	1,153	█ 736
Maksymalna wartość użyteczności	█	3,124	848	1,273	█ 666
Brak dyskontowania	█	3,373	873	1,286	█ 679
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	2,872	848	1,187	█ 715
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	3,373	848	1,286	█ 660
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	3,006	850	1,220	█ 697
Horyzont czasowy = 30 lat	█	3,009	849	1,214	█ 699
Horyzont czasowy = 20 lata	█	2,976	848	1,211	█ 700

Parametr	Wismodegib		Komparator			Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	CUR	
Perspektywa wspólna						
Analiza podstawowa	█	2,999	2 028	1,213	1 672	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	2 028	1,213	1 672	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	2 028	1,213	1 672	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	2,999	2 588	1,213	2 133	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	2,999	1 554	1,213	1 281	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	3,281	2 028	1,213	1 672	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,801	2 028	1,213	1 672	█
OS komparator - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,999	2 076	1,280	1 622	█
Compliance = 100%	█	2,999	2 028	1,213	1 672	█
Minimalna wartość użyteczności	█	2,849	2 028	1,153	1 759	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		CUR
Maksymalna wartość użyteczności	█	3,124	2 028	1,273	1 593	█
Brak dyskontowania	█	3,373	2 113	1,286	1 642	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	2,872	2 028	1,187	1 709	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	3,373	2 028	1,286	1 577	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	3,006	2 034	1,220	1 667	█
Horyzont czasowy = 30 lat	█	3,009	2 029	1,214	1 671	█
Horyzont czasowy = 20 lata	█	2,976	2 027	1,211	1 674	█

Tabela 85 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji IaBCC (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		CUR
Perspektywa NFZ						
Analiza podstawowa	█	6,714	1 553	3,381	459	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	1 553	3,381	459	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	1 553	3,381	459	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		CUR
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	6,714	1 952	3,381	577	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	6,714	1 085	3,381	321	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	7,101	1 553	3,381	459	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	7,238	1 553	3,381	459	█
OS komparator – w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podst. danych z publikacji Mikudina 2014 [17]	█	6,714	1 429	2,626	544	█
Compliance = 100%	█	6,714	1 553	3,381	459	█
Minimalna wartość użyteczności	█	6,483	1 553	3,253	477	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	7,094	1 553	3,595	432	█
Brak dyskontowania	█	8,891	1 713	3,981	430	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	6,079	1 553	3,185	488	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	8,891	1 553	3,981	390	█

Parametr	Wismodegib			Komparator			Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	CUR	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	CUR	
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	6,720	█	1 554	3,387	459	█
Horyzont czasowy = 40 lat	█	6,718	█	1 553	3,381	459	█
Horyzont czasowy = 32 lata	█	6,686	█	1 553	3,379	460	█
Perspektywa wspólna							
Analiza podstawowa	█	6,714	█	3 393	3,381	1 004	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	█	3 393	3,381	1 004	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	6,714	█	3 393	3,381	1 004	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	6,714	█	4 340	3,381	1 284	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	6,714	█	2 605	3,381	770	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	7,101	█	3 393	3,381	1 004	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	7,238	█	3 393	3,381	1 004	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	
OS komparator – w oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą przeżycia na podst. danych z publikacji Mikudina 2014 [17]	█	6,714	3 021	2,626	1 151
Compliance = 100%	█	6,714	3 393	3,381	1 004
Minimalna wartość użyteczności	█	6,483	3 393	3,253	1 043
Maksymalna wartość użyteczności	█	7,094	3 393	3,595	944
Brak dyskontowania	█	8,891	3 873	3,981	973
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	6,079	3 393	3,185	1 066
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	8,891	3 393	3,981	852
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	6,720	3 397	3,387	1 003
Horyzont czasowy = 40 lat	█	6,718	3 394	3,381	1 004
Horyzont czasowy = 32 lata	█	6,686	3 393	3,379	1 004

nie istnieje = cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przyjmuje wartość ujemną

Tabela 86 Wyniki analizy podstawowej oraz prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dMBCC (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		CUR
Perspektywa NFZ						
Analiza podstawowa	█	2,999	848	1,213	699	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	848	1,213	699	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	848	1,213	699	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	2,999	959	1,213	791	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	2,999	732	1,213	604	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	3,281	848	1,213	699	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,801	848	1,213	699	█
OS komparator - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,999	862	1,280	674	█
Compliance = 100%	█	2,999	848	1,213	699	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		CUR
Minimalna wartość użyteczności	█	2,849	848	1,153	736	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	3,124	848	1,273	666	█
Brak dyskontowania	█	3,373	873	1,286	679	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	2,872	848	1,187	715	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	3,373	848	1,286	660	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	3,006	850	1,220	697	█
Horyzont czasowy = 30 lat	█	3,009	849	1,214	699	█
Horyzont czasowy = 20 lata	█	2,976	848	1,211	700	█
Perspektywa wspólna						
Analiza podstawowa	█	2,999	2 028	1,213	1 672	█
Minimalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	2 028	1,213	1 672	█
Maksymalne koszty monitorowania w ramach programu lekowego	█	2,999	2 028	1,213	1 672	█
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla III linii leczenia	█	2,999	2 588	1,213	2 133	█

Parametr	Wismodegib		Komparator			Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	CUR	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		CUR
Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w oparciu o wyniki dla I linii leczenia	█	2,999	█	1 554	1,213	1 281	█
PFS wyznaczony na podstawie oceny INV	█	3,281	█	2 028	1,213	1 672	█
OS wismodegib - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,801	█	2 028	1,213	1 672	█
OS komparator - przeżycie w oparciu o drugą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą	█	2,999	█	2 076	1,280	1 622	█
Compliance = 100%	█	2,999	█	2 028	1,213	1 672	█
Minimalna wartość użyteczności	█	2,849	█	2 028	1,153	1 759	█
Maksymalna wartość użyteczności	█	3,124	█	2 028	1,273	1 593	█
Brak dyskontowania	█	3,373	█	2 113	1,286	1 642	█
Dyskontowanie: 5% koszty i efekty	█	2,872	█	2 028	1,187	1 709	█
Dyskontowanie: 5% koszty i 0% efekty	█	3,373	█	2 028	1,286	1 577	█
Uwzględnienie korekty połowy cyklu	█	3,006	█	2 034	1,220	1 667	█
Horyzont czasowy = 30 lat	█	3,009	█	2 029	1,214	1 671	█

Parametr	Wismodegib		Komparator		Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	
Horyzont czasowy = 20 lata	█	2,976	2 027	1,211	1 674

nie istnieje = cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przyjmuje wartość ujemną

Tabela 87 Wyniki analizy dodatkowej dla 4 letniego horyzontu czasowego w populacji laBCC

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Wismodegib	Komparator	Wismodegib	Komparator
Z uwzględnieniem RSS				
Koszt leczenia [PLN]	■	1 290	■	2 604
Efekt [QALY]	2,605	1,907	2,605	1,907
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	■	676	■	1 365
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla komparatora	■		■	
Bez uwzględnienia RSS				
Koszt leczenia [PLN]	■	1 290	■	2 604
Efekt [QALY]	2,605	1,907	2,605	1,907
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	■	676	■	1 365
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla komparatora	■		■	

nie istnieje = cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przyjmuje wartość ujemną

Tabela 88 Wyniki analizy dodatkowej dla 4 letniego horyzontu czasowego w populacji dmBCC

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Wismodegib	Komparator	Wismodegib	Komparator
Z uwzględnieniem RSS				
Koszt leczenia [PLN]	■	811	■	1 901
Efekt [QALY]	2,081	1,048	2,081	1,048
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	■	774	■	1 814
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla komparatora	■		■	
Bez uwzględnienia RSS				
Koszt leczenia [PLN]	■	811	■	1 901
Efekt [QALY]	2,081	1,048	2,081	1,048
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	■	774	■	1 814
Cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla komparatora	■		■	

nie istnieje = cena zbytu netto wismodegibu, przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla zindywidualizowanego leczenia paliatywnego przyjmuje wartość ujemną

6. SPIS TABEL

Tabela 1 Wyniki badania <i>ERIVANCE</i> [3] (data odcięcia: maj 2013 r.)	23
Tabela 2 Przeżycie całkowite (OS) w ramieniu komparatora	23
Tabela 3 Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Erivedge®	26
Tabela 4 Ceny produktu leczniczego Erivedge® - bez uwzględnienia RSS	26
Tabela 5 Koszt stosowania wismodegibu w ramach programu lekowego bez uwzględnienia RSS (w przeliczeniu na cykl tygodniowy)	27
.....	
.....	29
Tabela 7 Koszty terapii fotodynamicznej	31
Tabela 8 Częstość stosowania oraz zestawienie kosztów terapii fotodynamicznej	31
Tabela 9 Koszty terapii miejscowej	32
Tabela 10 Koszty łączne terapii miejscowej u chorych laBCC oraz dmBCC.....	32
Tabela 11 Koszt jednostkowy substancji czynnej cisplatyna	33
Tabela 12 Koszt podania cisplatyny	33
Tabela 13 Koszt cisplatyny i podania leku w przeliczeniu na cały kurs chemioterapii.....	34
Tabela 14 Częstość stosowania oraz zestawienie kosztów chemioterapii cisplatiną	34
Tabela 15 Koszty wybranych leków przeciwbólowych	35
Tabela 16 Koszty leczenia przeciwbólowego u chorych na laBCC oraz dmBCC.....	36
Tabela 17 Wycena kosztów psychoterapii	37
Tabela 18 Koszty psychoterapii u chorych na laBCC oraz dmBCC.....	37
Tabela 19 Koszty wybranych preparatów stosowanych w leczeniu rany	39
Tabela 20 Zestawienie kosztów leczenia rany	40
Tabela 21 Koszty zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	41
Tabela 22 Koszty jednostkowe świadczeń diagnostycznych i monitorujących leczenie wismodegibem	43
Tabela 23 Wycena jednostkowa badań tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego..	43
Tabela 24 Średni ryczałt roczny za diagnostykę w programie [PLN].....	44
Tabela 25 Koszt diagnostyki we wnioskowanym programie lekowym z zastosowaniem wismodegibu i jego wycena punktowa	45
Tabela 26 Roczny koszt realizacji świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	45
Tabela 27 Koszt diagnostyki tygodniowy w ramach programu lekowego z zastosowaniem wismodegibu w przeliczeniu na cykl tygodniowy.....	46
Tabela 28 Diagnostyka do poszczególnych procedur terapeutycznych	47
Tabela 29 Koszty diagnostyki do poszczególnych procedur terapeutycznych	47
Tabela 30 Średni koszt diagnostyki zindywidualizowanego leczenia paliatywnego	48
Tabela 31 Koszty monitorowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego.....	49
Tabela 32 Koszty monitorowania zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – zestawienie	49

Tabela 33 Liczba pacjentoterapii na tydzień z powodu występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu $\geq 3^*$	50
Tabela 34 Koszt jednostkowy porady ambulatoryjnej związanej z leczeniem zdarzeń niepożądanych (zmęczenie, skurcze mięśni, omdlenia)	50
Tabela 35 Zestawienie leków stosowanych w leczeniu skurczu mięśni.....	51
Tabela 36 Koszt tygodniowej farmakoterapii (w oparciu o dane z Tabela 35)	52
Tabela 37 Łączny koszt leczenia skurczu mięśni.....	53
Tabela 38 Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu wismodegibu	53
Tabela 39 Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek mężczyzn.....	54
Tabela 40 Parametry krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do krzywych <i>Kapłana-Meiera</i> dla OS.....	55
Tabela 41 Parametry krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do krzywych <i>Kapłana-Meiera</i> dla PFS	55
Tabela 42 Wyniki zindywidualizowanego leczenia paliatywnego w populacji dmBCC (<i>McCusker 2014</i> [16]).....	57
Tabela 43 Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywej przeżycia wyznaczonej w oparciu o dane z badania <i>McCusker 2014</i> [16].....	59
Tabela 44 Zestawienie użyteczności stanów zdrowia	62
Tabela 45 Użyteczności stanów zdrowia ważone wielkością zmiany	62
Tabela 46 Wartość użyteczności dla stanu „brak progresji choroby”	63
Tabela 47 Wartość użyteczności ważona proporcją pacjentów z wielogniskowymi zmianami	63
Tabela 48 Użyteczności stanów zdrowia w populacji laBCC oraz dmBCC wykorzystane w modelu farmakoekonomicznym.....	64
Tabela 49. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	65
Tabela 50 Zestawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych dla porównania wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji laBCC dla dożywotniego horyzontu czasowego	69
Tabela 51 Zestawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych dla porównania wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dmBCC dla dożywotniego horyzontu czasowego	70
Tabela 52 Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne (z uwzględnieniem RSS)	71
Tabela 53 Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: wismodegib vs zindywidualizowane leczenie paliatywne (bez uwzględnienia RSS)	73
Tabela 54 Wyniki prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib <i>versus</i> zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji laBCC (z uwzględnieniem RSS).....	76
Tabela 55 Wyniki prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib <i>versus</i> zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dmBCC (z uwzględnieniem RSS).....	79
Tabela 56 Wyniki analizy dodatkowej dla 4 letniego horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem badania klinicznego (z uwzględnieniem RSS).....	82
Tabela 57 Wyniki prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib <i>versus</i> zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji laBCC (bez uwzględnienia RSS)	84
Tabela 58 Wyniki prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib <i>versus</i> zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dmBCC (bez uwzględnienia RSS)	87

Tabela 59 Wyniki analizy dodatkowej dla 4 letniego horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem badania klinicznego (bez uwzględnienia RSS)	90
Tabela 60 Wyniki wewnętrznej walidacji modelu ekonomicznego: populacja laBCC.....	100
Tabela 61 Wyniki wewnętrznej walidacji modelu ekonomicznego: populacja dmBCC.....	102
Tabela 62 Opinia ekspertów medycznych [22, 23, 24]	104
Tabela 63 Wartości wykorzystane w analizie podstawowej (w oparciu o dane uśrednione dla trzech rzutów leczenia oraz dane z kart pacjentów).....	105
Tabela 64 Wartości wykorzystane w analizie wrażliwości (w oparciu o I, II oraz III rzut leczenia oraz dane z kart pacjentów)	105
Tabela 65 Kryterium AIC dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana Meiera PFS	106
Tabela 66 Kryterium AIC dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana Meiera OS	109
Tabela 67 Kalkulacja średniej powierzchni ciała.....	110
Tabela 68 Refundowane preparaty zawierające cisplatynę (stan na maj - czerwiec 2015 r. [19]) .	111
Tabela 69 Wybrane leki przeciwbólowe stosowane u chorych na nowotwory.....	113
Tabela 70.Roczne prawdopodobieństwo zgonu według wieku i płci na podstawie Tablic trwania życia 2013 (GUS).....	115
Tabela 71 Ryczałt roczny za diagnostykę w programie – analiza wrażliwości.....	116
Tabela 72 Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego z zastosowaniem wismodegibu w przeliczeniu na cykl tygodniowy – analiza wrażliwości	116
Tabela 73 Zestawienie użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych do oszacowania skrajnych wartości wag użyteczności w ramach analizy wrażliwości.....	117
Tabela 74 Wartość użyteczności dla stanu „brak progresji choroby” – analiza wrażliwości	118
Tabela 75 Wartość użyteczności ważona proporcją pacjentów z wieloogniskowymi zmianami	118
Tabela 76 Średni koszt zindywidualizowanego leczenia paliatywnego – analiza wrażliwości.....	119
Tabela 77 Wartości określające przeżycie całkowite, na podstawie których dokonano dopasowania	121
Tabela 78 Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywej przeżycia w populacji laBCC – analiza wrażliwości	122
Tabela 79 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 04.05.2015 r.)	122
Tabela 80 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 04.05.2015 r.)	123
Tabela 81 Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> – filtr: <i>article</i> (data wyszukiwania 04.05.2015 r.).....	123
Tabela 82 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> , <i>CRD</i> , <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 04.05.2014 r.)	125
Tabela 83 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib <i>versus</i> zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji laBCC (z uwzględnieniem RSS).....	128
Tabela 84 Wyniki analizy podstawowej oraz prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib <i>versus</i> zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dmBCC (z uwzględnieniem RSS)	131

Tabela 85 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji laBCC (bez uwzględnienia RSS)	134
Tabela 86 Wyniki analizy podstawowej oraz prostej analizy wrażliwości dla porównania wismodegib versus zindywidualizowane leczenie paliatywne w populacji dmBCC (bez uwzględnienia RSS)	138
Tabela 87 Wyniki analizy dodatkowej dla 4 letniego horyzontu czasowego w populacji laBCC.....	142
Tabela 88 Wyniki analizy dodatkowej dla 4 letniego horyzontu czasowego w populacji dmBCC.....	142

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Przeżycie całkowite w grupie pacjentów z dmBCC w ramieniu komparatora– krzywa <i>Kaplana-Meiera</i>	58
Wykres 2 Przeżycie całkowite w grupie pacjentów z dmBCC w ramieniu komparatora– krzywa <i>Kaplana-Meiera</i> i dopasowane krzywe parametryczne.....	59
Wykres 3 Przeżycie wolne od progresji (oceniane przez IRF) w grupie pacjentów z laBCC– krzywa <i>Kaplana-Meiera</i> i dopasowane krzywe parametryczne.....	107
Wykres 4 Przeżycie wolne od progresji (oceniane przez INV) w grupie pacjentów z laBCC– krzywa <i>Kaplana-Meiera</i> i dopasowane krzywe parametryczne.....	107
Wykres 5 Przeżycie wolne od progresji (oceniane przez IRF) w grupie pacjentów z mBCC– krzywa <i>Kaplana-Meiera</i> i dopasowane krzywe parametryczne.....	108
Wykres 6 Przeżycie wolne od progresji (oceniane przez INV) w grupie pacjentów z mBCC– krzywa <i>Kaplana-Meiera</i> i dopasowane krzywe parametryczne.....	108
Wykres 7 Przeżycie całkowite w grupie pacjentów z laBCC – krzywa <i>Kaplana-Meiera</i> i dopasowane krzywe parametryczne	109
Wykres 8 Przeżycie całkowite w grupie pacjentów z mBCC– krzywa <i>Kaplana-Meiera</i> i dopasowane krzywe parametryczne	110
Wykres 9 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	124
Wykres 10 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	126

8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Struktura modelu Markowa	20
---	-----------

9. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. (stan na 2015.04.29): http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf
2. Arits A.H.M.M., Spoorenberg E., Mosterd K., Nelemans P., Kelleners-Smeets N.W.J., Essers B.A.B. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil versus photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2014 Apr 21. doi: 10.1111/bjd.13066. [Epub ahead of print].
3. Badanie **ERIVANCE**:
 - a. Sekulic, A., Migden, M.R., Oro, A.E., Dirix, L., Lewis, K.D., Hainsworth, J.D., Solomon, J.A., Yoo, S., Arron, S.T., Friedlander, P.A., Marmur, E., Rudin, C.M., Chang, A.L., Low, J.A., Mackey, H.M., Yauch, R.L., Graham, R.A., Reddy, J.C., and Hauschild, A. (2012): Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.*, 366:2171-2179. (wyniki dla analizy głównej)
 - b. Rekord z rejestru *ClinicalTrials.gov* – wyniki badania NCT00833417 - Ostatni dostęp w dniu 24.04.2014 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00833417>) (wyniki dla analizy głównej, jakość życia)
 - c. EMA Erivedge® Assessment report 25 April 2013 EMA/297688/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (www.ema.europa.eu/human/WC500146820.pdf) (wyniki dla analizy głównej)
 - d. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Efficacy and safety of the hedgehog pathway inhibitor Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): ERIVANCE BCC study update, 48th Annual Asco Meeting, Chicago 2012, June 1-6: P8579 (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 6 miesięcy)
 - e. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Efficacy and safety of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 12 months update of the ERIVANCE BCC study, ESMO Congress Vienna, 2012, 26th September – 2nd October: P1112 2012 (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 12 miesięcy)
 - f. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Long term safety and efficacy of Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 18 month update of the pivotal ERIVANCE BCC study (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 18 miesięcy)
 - g. Sekulic A., Migden MR, Oro AE, et al. Long term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 24 month update of the pivotal ERIVANCE BCC study (poster konferencyjny) (wyniki dla 24 miesięcy)
 - h. Schadendorf D, Migden MR, Oro AE, et al. Vismodegib in advanced basal cell carcinoma: 24 month ERIVANCE update (abstrakt, poster konferencyjny) (wyniki dla 24 miesięcy)
 - i. Dessinioti C, Plaka M, Stratigos AJ: Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial. *Future Oncol* 2014, 10: 927-936.- wyniki dla 24 miesięcy)
 - j. Dreno B, Basset-Seguin N, Caro I, Yue H, Schadendorf D: Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncologist* 2014, 19: 790-796 (wyniki dodatkowe)
 - k. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao C et al.: Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update (30-month) of the pivotal ERIVANCE BCC study. *J Clin Oncol* 2014, 32. (abstrakt, (poster - dane nieupubliczne, przesłane przez Zleceniodawcę) (wyniki dla 30 miesięcy (final analysis))

4. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
5. Buss T. Wybrane metody zwalczania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2008; 2, 4: 148–154.
6. Catane R. Podręcznik postępowania w zaawansowanej chorobie nowotworowej (ESMO). 2007.
7. Charakterystyka produktu leczniczego – Erivedge® ostatnia aktualizacja w dniu 16 lutego 2015 r. (aktualna) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002602/human_med_001659.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Ostatni dostęp w dniu 04.05.2015].
8. Charakterystyka produktu leczniczego – Aldara® (imikwimod) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000179/WC500023122.pdf (ostatni dostęp: 04.05.2015)
9. Charakterystyka produktu leczniczego – Cisplatinum Accord (cisplatyna), 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
10. Dobrogowski J., Krajnik M., Jassem J., Wordliczek J. *Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory*. *Onkol.Prak. Klin.* 2009;5,2;55-68.
11. ██████████ *Wismodegib (Erivedge®) w leczeniu zaawansowanego raka podstawnocomórkowego - analiza problemu decyzyjnego*. Kraków 2015: Instytut Arcana (praca niepublikowana)
12. ██████████ *Wismodegib (Erivedge®) w leczeniu zaawansowanego raka podstawnocomórkowego - analiza efektywności klinicznej*. Kraków 2015: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
13. GUS. Tablice trwania życia w 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html> (stan na: 2014.12.09)
14. Portal internetowy Medycyna Praktyczna <http://www.mp.pl/> (stan na: 2015.05.04)
Tolperyzon: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=795>; <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=783>
Baklofen: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=115>; <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=103>
Diazepam: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?rfbl=1&id=217>; <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=205>
Imikwimod: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=3623>
Fluororacyl: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=329>
Jodopowidon: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=430>
Oktenidyna + fenoksytanol: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=4954>
Sulfatiazol (sól srebrowa sulfatiazolu): <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=738>
Chloramfenikol: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=170>
Paracetamol: <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=643>
15. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 2014.12.11). <http://www.nfz.gov.pl/>
16. McCusker M., Basset-Seguín N., Dummer R., Lewis K., Schadendorf D., Sekulic A., Hou J., Wang L., Yue H., and Hauschild A. (2014): Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur.J.Cancer*, 50:774-783
17. Mikudina B, Péter T, Nagy B, Horváth K. Cost-effectiveness of vismodegib vs standard-of-care therapy in the treatment of locally-advanced or symptomatic metastatic basal cell carcinoma in Hungary – an adaptation to

32. World Health Organization WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)* - (stan na: 2015.02.12): http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html
33. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Ankieta z udziałem ankierów wywiady bezpośrednie. Wrzesień 2006. http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW_raport.pdf
34. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 78/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień („Katalog zakresów świadczeń”).
35. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniającego 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 („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
36. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia”).
37. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne („Katalog świadczeń odrębnych”).
38. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
39. Załącznik nr 6 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień („Wykaz świadczeń gwarantowanych realizowanych w warunkach ambulatoryjnych psychiatrycznych i leczenia środowiskowego (domowego) oraz warunki realizacji tych świadczeń”). Dz.U.13.1386
40. Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. („Katalog zakresu ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych”)
41. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. („Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”)
42. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia”).
43. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniającego 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.
44. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

-
45. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
46. <http://www.fenomed.pl/cennik/terapia-fotodynamiczna> (stan na 2015.04.30)