



IGNORANTIA NOCET

Cyramza[®] (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Eli Lilly Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 12 grudnia 2015 r.

Osoby do kontaktu:



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
N P: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wnioski i dyskusja; ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Opracowanie wyników; ⊕ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Wnioski i dyskusja; ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Opracowanie wyników; ⊕ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Eli Lilly Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie 10	
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	19
5.2. Profil bezpieczeństwa	21
6. Technika analityczna.....	24
7. Modelowanie.....	24
7.1. Struktura modelu.....	25
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	27
7.2.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.....	27
7.2.2. Przeżycie całkowite	33
7.2.3. Czas leczenia.....	41
7.3. Jakość życia.....	43
7.3.1. Zdarzenia niepożądane	44
8. Analiza kosztów.....	46

8.1. Ceny leków	48
8.1.1. Ramucyrumab.....	48
8.1.2. Pozostałe leki.....	49
8.2. Druga linia leczenia.....	51
8.2.1. RAM+PAK.....	51
8.2.2. PAK.....	53
8.3. Pre-medykacja	53
8.4. Trzecia linia leczenia.....	54
8.5. Koszty podania	57
8.5.1. Druga linia leczenia.....	57
8.5.2. Trzecia linia leczenia.....	58
8.6. Koszty BSC.....	59
8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	62
8.8. Koszty monitorowania oraz koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej	64
8.9. Koszt hospitalizacji.....	66
8.9.1. Długość hospitalizacji	66
8.9.2. Częstość hospitalizacji	67
9. Założenia i dane wejściowe	69
10. Wyniki analizy.....	70
10.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	70

10.1.1. Perspektywa płatnika publicznego.....	70
10.1.1. Perspektywa wspólna.....	72
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	75
11. Analiza wrażliwości	77
11.1. Analiza wartości skrajnych	77
11.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości	109
12. Analiza progowa.....	113
13. Ograniczenia i założenia	124
14. Podsumowanie i wnioski	127
15. Dyskusja	128
16. Załączniki	131
16.1. Analiza w podgrupach.....	131
16.1.1. Populacja	131
16.1.1. Modelowanie w podgrupach.....	132
16.1.2. Analiza podgrup w badaniu <i>RAINBOW</i>	135
16.1.3. Wyniki kliniczne dla podgrup	136
16.1.4. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	151
16.1.5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	151
16.1.6. Dyskusja	151
16.2. Wycena BSC.....	152
16.3. Wycena zdarzeń niepożądanych.....	154

16.3.1. Ból nowotworowy i ból brzucha	155
16.3.2. Anemia i utrata krwi.....	156
16.3.3. Neutropenia i leukopenia.....	157
16.3.4. Gorączka neutropeniczna	158
16.3.5. Anoreksja	160
16.3.6. Neuropatia obwodowa.....	161
16.3.7. Infekcje	162
16.3.8. Hiponatremia.....	163
16.3.9. Nadciśnienie	164
16.4. Wycena kosztów monitorowania i kosztów terminalnej fazy choroby nowotworowej	165
16.5. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia.....	169
16.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	169
16.5.2. Strategia wyszukiwania	170
16.5.3. Selekcja badań.....	170
16.5.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	172
16.5.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	173
16.6. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych	176
16.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	176
16.6.2. Strategia wyszukiwania	177
16.6.3. Selekcja badań.....	178

16.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	179
16.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	179
16.7. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	180
16.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	180
17. Spis tabel	183
18. Spis ilustracji	190
19. Bibliografia.....	196

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – bayesowskie kryterium Schwartza
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DF	ang. <i>degrees of freedom</i> – liczba stopni swobody
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GPPŻ	gruczolakorak połączenia przełykowo - żołądkowego
GŻ	gruczolakorak żołądka
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
KM	Dane Kaplana-Meiera
LogL	Ang. <i>log-likelihood</i> – logarytm wiarygodności
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PAK	paklitaxel
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PROG	Progresja choroby
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RAM	Ramucyrumab

Skrót	Rozwinięcie
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
TOT	ang. <i>Time of treatment</i> – czas leczenia
Wnioskodawca	Eli Lilly Polska Sp. z o. o

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ramucyrumabu (Cyramza®) w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ), u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, finansowanego ze środków publicznych. Wnioskowanym sposobem refundacji jest finansowanie go w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano ramucyrumab (RAM) stosowany w skojarzeniu z paklitakselem (PAK) z komparatorami, wybranymi zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. BSC (ang. *best supportive care*, najlepsze leczenie wspomagające) oraz paklitakselem (PAK).

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii*

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊕ druga linia leczenia:
 - ⊕ koszt leków;
 - ⊕ koszt podania;
- ⊕ pre-medykacja;
- ⊕ BSC
- ⊕ trzecia linia leczenia:
 - ⊕ koszt leków;
 - ⊕ koszt podania;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ monitorowanie;
- ⊕ hospitalizacja.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 0,6180 QALY w ramieniu RAM+PAK oraz 0,2851 QALY w ramieniu BSC i 0,5214 QALY w ramieniu PAK.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego RAM+PAK przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] (odpowiednio [REDACTED] bez uwzględnienia RSS), PAK [REDACTED] a BSC [REDACTED]. Różnica w kosztach

wynosi [REDACTED] (odpowiednio [REDACTED] bez uwzględnienia RSS) w porównaniu z PAK oraz [REDACTED] (odpowiednio [REDACTED] bez uwzględnienia RSS) w porównaniu z BSC.

W przypadku stosowania RAM+PAK zamiast PAK inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] bez uwzględnienia RSS).

W przypadku stosowania RAM+PAK zamiast BSC inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] bez uwzględnienia RSS).

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla RAM, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi:

- ⊕ W porównaniu RAM+PAK vs PAK
 - ⊕ [REDACTED] w wariancie z RSS,
 - ⊕ [REDACTED] w wariancie bez RSS.
- ⊕ W porównaniu RAM+PAK vs BSC
 - ⊕ [REDACTED] w wariancie z RSS,
 - ⊕ [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego RAM+PAK przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] [REDACTED] bez uwzględnienia RSS), PAK [REDACTED]. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] bez uwzględnienia RSS) w porównaniu z PAK oraz [REDACTED] bez uwzględnienia RSS) w porównaniu z BSC.

W przypadku stosowania RAM+PAK zamiast PAK inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] bez uwzględnienia RSS).

W przypadku stosowania RAM+PAK zamiast BSC inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] PLN bez uwzględnienia RSS).

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla RAM, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi:

- ⊕ W porównaniu RAM+PAK vs PAK
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie z RSS,
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie bez RSS.
- ⊕ W porównaniu RAM+PAK vs BSC
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie z RSS,
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie bez RSS.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie RAM+PAK zamiast BSC oraz PAK jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków, jak również z dłuższego czasu wolnego od progresji uzyskanego dzięki stosowaniu RAM+PAK i tym samym dłuższego okresu podawania leków w tej terapii.

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu ramucyrumabu zamiast komparatorów są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN).

Cyramza® jest lekiem sierocym. Wysokie koszty związane z badaniami nad lekiem i jego rozwojem (przypadające na niewielką grupę chorych) przekładają się na wyższą cenę w

porównaniu z lekami stosowanymi w chorobach „powszechnych”. Aby skuteczne leczenie chorób rzadkich, przy zastosowaniu nowoczesnych technologii lekowych mogło być możliwe konieczna jest akceptacja wyższych wartości ICUR dla leków sierocych, co jest wymuszone realiami ekonomicznymi. W związku z tym uzyskane w niniejszej analizie wartości ICUR nie mieszczą się w progach opłacalności wyznaczonych dla leczenia w chorobach „powszechnych” (zdefiniowanych na poziomie trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca).

Biorąc pod uwagę ograniczenia QALY w wyrażeniu korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii onkologicznych, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej oraz sposób podejścia do ich oceny efektywności kosztowej przez NICE, PBAC, CADTH nie uwzględniający sztywnego progu opłacalności na poziomie 3XPKB – należy stwierdzić, że wykorzystanie ICUR do oceny leku sierociego u chorych w tak złym stanie, w terapii bliskiej końcu życia nie jest odpowiednie. W tej sytuacji w ocenie technologii medycznej należy mieć na uwadze szczególnie korzyść w postaci poprawy jakości życia chorych oraz wydłużenia przeżycia. Ponadto, zgodnie z opinią ekspertów-klinicyistów, w analizowanym wskazaniu ok. █████ chorych stosuje BSC. Należy oczekiwać, że u tych chorych korzyści ze stosowania RAM+PAK będą największe.

Finansowanie RAM w ramach *Wykazu leków refundowanych* w ramach programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. Ponadto, finansowanie RAM wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministera Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ramucyrumabu (Cyramza®) w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego. Obecnie ramucyrumab nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.

Interwencja:

- ⊕ ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem (RAM + PAK).

Komparatory:

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).
- ⊕ paklitaksel (PAK),

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ lat życia (LY)
 - ⊕ lata życia skorygowanych o jakość (QALY).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach metaanalizy sieciowej, porównań pośrednich oraz porównań bezpośrednich, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano

progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę [20].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [20]. W *Analizie klinicznej* jako komparatory dla leku RAM+PAK wskazano BSC oraz PAK. Według badania ankietowego, przeprowadzonego wśród polskich klinicystów, w analizowanej populacji chorych stosuje się

[REDACTED]

[REDACTED] Wskazywany przez zagraniczne wytyczne paklitaxel także został wymieniony przez ekspertów w badaniu ankietowym, jednak u mniejszego odsetka niż wymienione wyżej terapie. Może to być związane z faktem, że lek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce dopiero od marca 2015 roku i być może nie jest jeszcze tak powszechnie stosowany. W związku z faktem, że BSC jest stosowane u prawie połowy chorych w analizowanym wskazaniu, należy uznać je za główny komparator dla schematu RAM+PAK.

2. Strategia analityczna

W analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki modelu dostarczonego przez Zamawiającego (dalej *model globalny*), dotyczącego opłacalności stosowania schematu RAM+PAK względem BSC oraz PAK w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. W *modelu globalnym* uwzględnione zostały dane kosztowe odpowiadające warunkom panującym w polskim systemie ochrony zdrowia.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego*

przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [62])
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [45].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych*, obecnie *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (dalej nazywanych *Wytycznymi AOTMiT*) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 45].

W analizie ekonomicznej przyjęto 7,23-letni horyzont odpowiadający dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. W ramieniu RAM+PAK krzywa OS w tym czasie przyjmuje wartość 0%, dzięki czemu w modelu uchwyciono wszystkie istotne koszty ujawniające się w czasie życia chorego.

5. Ocena wyników zdrowotnych

Ocenę wyników zdrowotnych stosowania ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem w analizowanym wskazaniu w porównaniu z BSC oraz PAK przedstawiono w *Analizie klinicznej* [20]. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski z *Analizy klinicznej*.

5.1. Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności RAM+PAK vs BSC

Przeprowadzone analizy wykazały, iż ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem jest terapią skuteczniejszą w porównaniu do BSC.

Udowodniono, że stosowanie RAM + PAK istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego (OS) względem BSC. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie przyjmującej opiniowaną technologię medyczną jest o 66% mniejsze względem tego ryzyka wśród chorych otrzymujących BSC. Wynik ten został potwierdzony obliczeniami z wykorzystaniem statystyki bayesowskiej, gdzie ryzyko wystąpienia zgonu w grupie RAM + PAK oszacowano na 65% mniejsze względem tego ryzyka w grupie BSC. Ryzyko wystąpienia zgonu wśród chorych przyjmujących RAM + PAK okazało się więc znacznie niższe w porównaniu do tego ryzyka w grupie przyjmującej BSC. W opinii analityków uzyskane różnice są także istotne klinicznie.

W wyniku analiz wykazano także, że opiniowana technologia medyczna stosowana w skojarzeniu z paklitakselem istotnie statystycznie wydłuża czas do progresji choroby lub zgonu (PFS) w porównaniu do BSC. Analiza PFS wymagała przyjęcia szeregu założeń, ponieważ nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania RAM + PAK względem BSC. Wykonanie obliczeń wiązało się z koniecznością ustalenia poziomu niepewności odnoszącego się do wspomnianych założeń. Przy założeniu, iż nie ma niepewności co do uzyskanych wyników otrzymano wynik, w którym ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 73% niższe względem tego ryzyka w grupie BSC. Kolejne analizy wykonane dla coraz większej niepewności odnośnie uzyskanego wyniku (przy wykorzystaniu statystyki bayesowskiej) potwierdziły wynik uzyskany w analizie podstawowej – w każdym przypadku ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie RAM + PAK było o 73% niższe względem BSC. Wyniki te świadczą o znacznej przewadze stosowania RAM + PAK w porównaniu do BSC. W opinii analityków uzyskane różnice między analizowanymi grupami mogą być uznane za klinicznie istotne.

Ocena skuteczności RAM+PAK vs PAK

Analiza danych pochodzących z badania *RAINBOW* wykazała, iż stosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem jest skuteczniejsze w porównaniu z paklitakselem stosowanym w monoterapii.

Zastosowanie terapii skojarzonej (RAM + PAK) wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym względem tego przeżycia podczas stosowania jedynie paklitakselu. Parametr HR dla OS w populacji z regionu 1 (obejmującego Australię, Europę, Izrael i Stany Zjednoczone) wyniósł 0,726 (95% CI: 0,580; 0,909). Podobne wyniki uzyskano zarówno dla danych stratyfikowanych jak i niestratyfikowanych. Przy dostosowaniu wyniku do niezależnych czynników odpowiadających za dłuższy czas przeżycia całkowitego udowodniono również, iż zastosowanie RAM + PAK wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu względem tego ryzyka w grupie PAK. Analiza w zależności od stężenia RAM po pierwszej dawce wykazała, że istotną różnicę w OS pomiędzy RAM + PAK i PAK obserwowano w przypadku wyższych stężeń leku. Udowodniono także, iż RAM + PAK skuteczniej wydłuża czas przeżycia całkowitego w przypadku wielu analizowanych podgrup, takich jak np. chorzy z 1. regionu geograficznego (populacja najbardziej zbliżona do populacji polskiej), chorzy w wieku poniżej 65 lat, chorzy w stanie sprawności równym 1 czy chorzy bez przerzutów dootrzewnowych. W opinii analityków oraz w oparciu o wnioski autorów przeglądu *EUnetHTA 2015* uzyskane różnice są istotne klinicznie.

Analiza jakości życia (istotnego klinicznie punktu końcowego) oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazała, iż zastosowanie RAM łącznie z PAK nie spowoduje większego obniżenia jakości życia niż stosowanie jedynie PAK – jakość życia przy stosowaniu RAM + PAK lub PAK można uznać za porównywalną. Podczas analizy jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D także wykazano, że RAM + PAK nie spowoduje większego obniżenia jakości życia niż stosowanie PAK samodzielnie.

Udowodniono, że zastosowanie RAM + PAK będzie się wiązało ze statystycznie (a także klinicznie – w opinii analityków) istotnie dłuższym czasem przeżycia wolnym od progresji choroby w porównaniu do PAK. Parametr HR dla PFS przy uwzględnieniu populacji z regionu 1 wyniósł 0,631 (95% CI: 0,506; 0,786). Podobnie uzyskany wynik dostosowany według niezależnych czynników odpowiadających za dłuższy PFS, oznacza istotnie niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie przyjmującej opiniowaną technologię medyczną. Statystycznie istotną różnicę w odniesieniu do PFS pomiędzy grupą badaną i kontrolną odnotowano w przypadku wszystkich podgrup wyróżnionych ze względu

na stężenie RAM po pierwszej dawce, z wyjątkiem podgrupy o najniższym stężeniu RAM. Podczas analizy tego punktu końcowego w podgrupach wykazano, że istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu możliwe jest w przypadku większości z analizowanych podgrup. Według opinii zespołu analitycznego uzyskane różnice mogą być uważane za klinicznie istotne.

Wykazano ponadto, że czas do wystąpienia progresji choroby jest istotnie statystycznie (możliwe, że także klinicznie – w opinii analityków) dłuższy w przypadku stosowania RAM + PAK w porównaniu z PAK.

U chorych leczonych RAM + PAK, w porównaniu z chorymi leczonymi PAK możliwe jest istotnie statystycznie częstsze uzyskanie kontroli choroby. Odpowiedź obiektywna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie RAM + PAK w porównaniu do PAK zarówno ogółem jak i w podziale na poszczególne regiony geograficzne. W przypadku analizy w podziale na wiek chorych, istotną statystycznie różnicę na korzyść RAM + PAK obserwowano jedynie wśród chorych w wieku ≥ 65 lat. Odpowiedź całkowitą obserwowano u niewielkiego odsetka chorych w obydwu grupach. Odpowiedź częściową natomiast, odnotowywano częściej w grupie RAM + PAK, a z kolei progresja choroby występowała blisko dwa razy częściej w grupie PAK. Stabilizację choroby raportowano w zbliżonych odsetkach chorych. Należy podkreślić, że mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie RAM + PAK niż w grupie PAK. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że po zastosowaniu RAM + PAK możliwe jest uzyskanie lepszej odpowiedzi na leczenie (częściej i przez dłuższy czas). W opinii analityków różnice między analizowanymi grupami mogą zostać uznane za klinicznie istotne.

Po zakończeniu udziału w badaniu zbliżony odsetek chorych w obydwu grupach (niemal połowa) rozpoczął kolejną terapię przeciwnowotworową.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa RAM+PAK vs BSC

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem jest terapią bezpieczną.

Wyniki analizy bezpieczeństwa należy traktować ze szczególną ostrożnością, ponieważ badania włączone do analizy nie zostały zaprojektowane tak, aby możliwe było wykazanie różnic między badanymi grupami w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa. Ponadto okres obserwacji nie był spójny dla analizowanych grup chorych. Wyniki analiz mają więc charakter jedynie pogładowy.

Zastosowanie RAM+PAK może wiązać się z częstszym zakończeniem udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ramucyrumab stosowany w skojarzeniu z paklitaksellem prawdopodobnie nie powoduje zwiększenia częstości występowania gorączki neutropenicznej ≥ 3 stopnia nasilenia oraz niedokrwistości ≥ 3 stopnia nasilenia. Możliwe jest jednak, że jego stosowanie będzie się wiązało z częstszym występowaniem neutropenii ≥ 3 stopnia nasilenia w porównaniu do BSC.

Ocena bezpieczeństwa RAM+PAK vs PAK

Na podstawie przedstawionych częstości występowania zdarzeń lub działań niepożądanych możliwe jest wnioskowanie, iż dodanie ramucyrumabu do terapii paklitaksellem nie powoduje znacznego pogorszenia profilu bezpieczeństwa, należy się jednak liczyć z tym, że niektóre ze zdarzeń mogą wystąpić częściej. Nie jest zasadne szacowanie istotności statystycznej różnic między grupami, a obserwowanie istotnych klinicznie różnic między analizowanymi terapiami w opinii analityków jest mało prawdopodobne (z wyjątkiem neutropenii, która występowała wyjątkowo często; należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że występowanie gorączki neutropenicznej nie było znaczące i nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w częstości jej występowania).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych. Najczęściej raportowano progresję nowotworu złośliwego. Pozostałe obserwowane ciężkie zdarzenia niepożądane to gorączka neutropeniczna, neutropenia, niedokrwistość, ból brzucha, wymioty, gorączka oraz ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego. Wszystkie wystąpiły u maksymalnie kilkunastu chorych z grupy.

Zdarzenia niepożądane raportowane w czasie leczenia (TEAE) wystąpiły u niemal wszystkich chorych biorących udział w badaniu *RAINBOW*. U 81,7% chorych z grupy RAM + PAK oraz u 62,6% chorych z grupy PAK były to zdarzenia o ≥ 3 . stopniu nasilenia. W obu grupach zdarzenia niepożądane w podobnym stopniu prowadziły do przerwania leczenia.

TEAE prowadzące do zgonu wystąpiły w grupie RAM + PAK i w grupie PAK z podobną częstością. Przy uwzględnieniu regionów geograficznych wydaje się, że w regionie 1 odsetek chorych, u których obserwowano działania niepożądane, spowodowane przez podawane substancje był nieco wyższy w grupie RAM + PAK. Analiza w podziale na wiek nie wykazała znaczących różnic (<65 lat vs ≥65 lat). Jedynie w przypadku neutropenii można stwierdzić, że wśród młodszych chorych ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było niższe. Autorzy badania *RAINBOW* przedstawili także analizę częstości występowania TEAE w zależności od stężenia leku po podaniu pierwszej dawki opiniowanej technologii. Dla neutropenii i zmęczenia/astenii zauważalne było zwiększanie częstości występowania zdarzenia niepożądanego w miarę zwiększania stężenia leku. Natomiast dla gorączki neutropenicznej, leukopenii i nadciśnienia odsetki nie różniły się znacząco w poszczególnych grupach wyróżnionych ze względu na stężenie leku.

Najczęstsze TEAE (występujące u ≥25% chorych w którejkolwiek z grup) to zdarzenia dotyczące przede wszystkim zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz żołądka i jelit, ale także innych układów narządów:

- ⊕ zdarzenia o dowolnym stopniu nasilenia: leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, neuropatia, krwawienie z nosa, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, łysienie oraz zmęczenie;
- ⊕ zdarzenia o ≥3 stopniu nasilenia: neutropenia.

Znacząco częstsze występowanie TEAE w grupie RAM + PAK odnotowano w przypadku leukopenii ogółem, neutropenii ogółem oraz o ≥3. stopniu nasilenia, krwawienia z nosa ogółem a także w przypadku zmęczenia ogółem.

W badaniu *RAINBOW* wyodrębniono również zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. Wyraźną różnicę w częstości występowania zaobserwowano w przypadku krwawienia/krwotoku, krwawienia z nosa oraz nadciśnienia (częściej w przypadku RAM + PAK).

U zbliżonego odsetka chorych w analizowanych grupach konieczna była hospitalizacja spowodowana zdarzeniem niepożądanym.

Podczas oceny immunogenności nie odnotowano różnic pomiędzy grupą przyjmującą RAM + PAK i grupą PAK.

Przerwanie leczenia obserwowano z podobną częstością między analizowanymi grupami.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*¹ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [45, 63].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [1, 45], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania RAM+PAK vs BSC oraz RAM+PAK vs PAK w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano *model globalny*, wykonany przez zewnętrzną firmę ICON, dostosowany do warunków panujących w polskim systemie ochrony zdrowia. Modele zostały dostarczone przez Zamawiającego [16].

¹ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

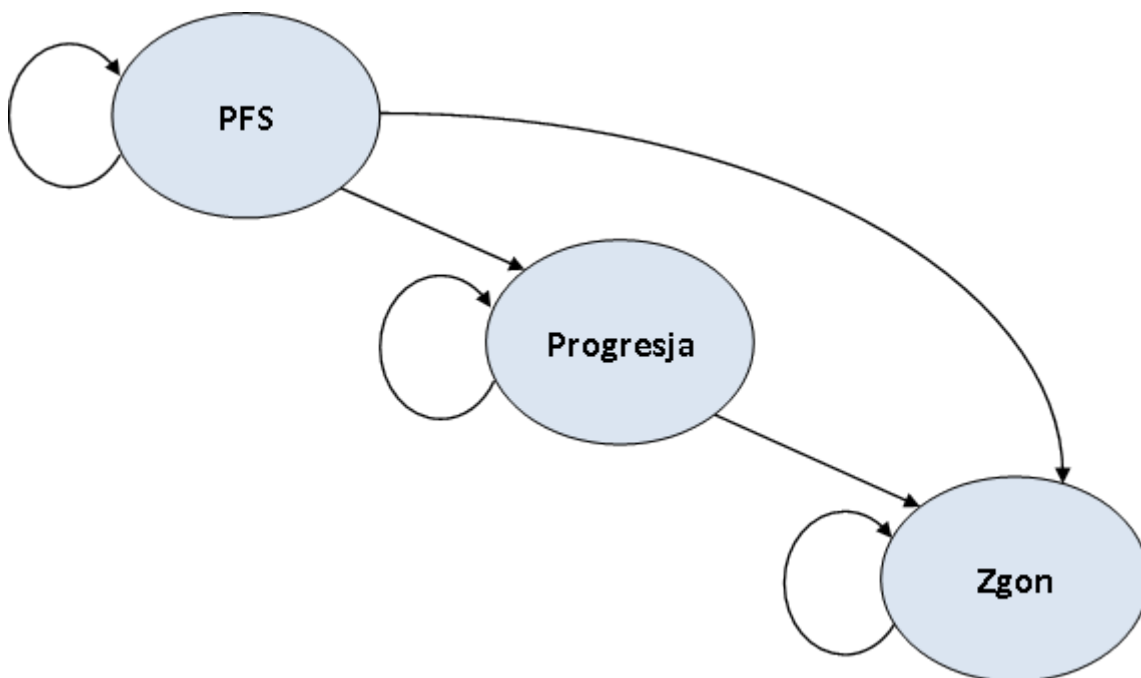
7.1. Struktura modelu

W analizie wykonano niejednorodny model Markowa uwzględniający trzy stany zdrowia (patrz Rysunek 1):

1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Przyjęta struktura jest powszechnie stosowana w analizach dotyczących chorób nowotworowych w zaawansowanym stadium. Prawdopodobieństwo pozostania w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono za pomocą parametrycznych funkcji przeżycia. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby został oszacowany bezpośrednio z krzywej PFS, natomiast czas przeżycia po progresji choroby oszacowano jako różnicę pomiędzy PFS a czasem przeżycia całkowitego (OS).

Podejście zastosowane w modelu globalnym jest zgodne z *Wytycznymi AOTMiT*, które wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1].

Model wykonano w horyzoncie czasowym obejmującym 7,23 lata co odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. W modelu przyjęto długość cyklu równą jednemu tygodniowi oraz zastosowano tzw. korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz liczba uzyskanych lat życia (LY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie podstawowych parametrów modelowania:

Tabela 1.
Charakterystyka modelu kosztów-efektywności

Parametr	Opis	Źródło
Perspektywa	Płatnika publicznego i wspólna, w wersjach z RSS oraz bez uwzględnienia RSS	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [45]
Długość cyklu	1 tydzień	Założenie
Horyzont czasowy	7,23 lat (dożywotni)	Wytyczne AOTMiT [1]
Miara efektów zdrowotnych	QALY, LY	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [45]
Stopa dyskonta kosztów	5% rocznie	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [45]
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,5% rocznie	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [45]

Charakterystyka chorych

Dawkowanie leków jest zwykle podawane w przeliczeniu na kilogram masy ciała lub metr kwadratowy powierzchni ciała. Uwzględnione w analizie wartości tych parametrów

odpowiadają przeciętnej powierzchni i masie ciała chorych uczestniczących w *RAINBOW* i zostały dostarczone wraz z modelem przez Zamawiającego [16]. W analizie podstawowej uwzględniono wartości wyznaczone dla Regionu 1 obejmującego Europę (oraz Izrael), Amerykę Północną i Australię. Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 2.
Przeciętna masa i powierzchnia ciała

Parametr	Region 1 (analiza podstawowa)		Wszyscy chorzy	
	Średnia	Błąd standardowy	Średnia	Błąd standardowy
Powierzchnia ciała (m ²)	1,78	0,01	1,71	0,01
Masa ciała (kg)	68,15	0,78	63,33	0,58

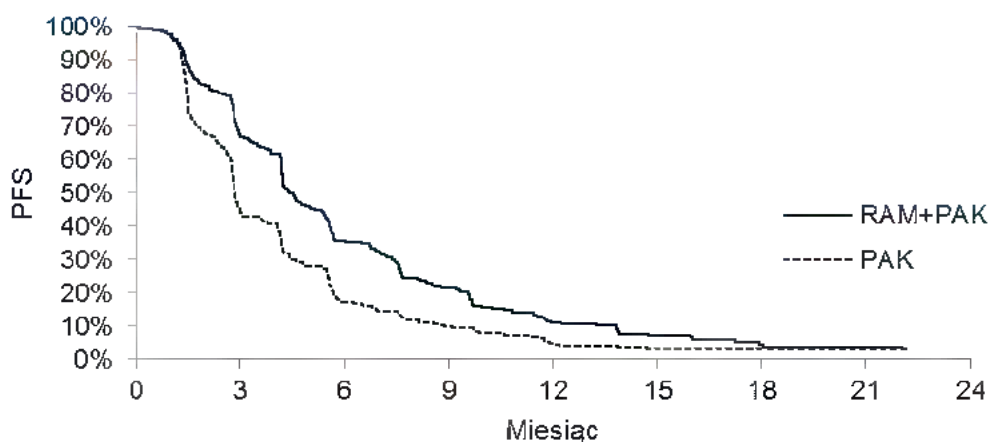
Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.2.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Kiedy dane Kaplana-Meiera (KM) są dojrzałe dopuszczalne jest z bezpośrednie wykorzystanie ich w analizie bez konieczności przeprowadzenia dodatkowej ekstrapolacji. Pomimo, że dane z badania *RAINBOW* są wystarczająco dojrzałe (po zakończeniu obserwacji w ramieniu RAM+PAK pozostało 3,9% chorych a w ramieniu PAK 3,3% chorych), krzywe KM dla PFS posiadają sztuczny schodkowy kształt (patrz **Rysunek 2**), będący efektem narzuconej w badaniu częstości oceny radiograficznej statusu choroby (raz na 6 tygodni).

Rysunek 2.
Krzywe KM z badania *RAINBOW*



Prawdopodobieństwo pozostania chorego w stanie PFS oszacowano wykorzystując dane dla populacji ITT z badania *RAINBOW*, do których dopasowano parametryczną funkcję przeżycia przy pomocy programu SAS korzystając z procedury PROC LIFEREG². Rozważono dopasowanie pięciu modeli parametrycznych: wykładniczego, Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego oraz gamma. Ponadto testowano dopasowanie modeli jednowymiarowych (tj. jedyną zmienną była technologia medyczna) oraz wielowymiarowych (tj. uwzględniających dodatkowe parametry, np. płeć, liczbę obszarów przerzutów, brak przerzutów do wątroby itp.).

Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych zbadano wykorzystując: kryteria informacyjne Akaike (AIC) oraz Bayesowskie kryterium Schwarz (BIC), wykresu reszt Coxa-Snella, wykresy skumulowanego hazardu oraz ocenę wizualną. W tabelach poniżej przedstawiono wartość kryteriów AIC i BIC dla testowanych postaci funkcji parametrycznych.

Tabela 3.
Wartości AIC i BIC dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa

Rozkład	Liczba obserwacji	LogL*	DF**	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Wykładniczy	665	-1181,50	2	2367,00	2376,00	5	4
Weibulla	665	-1179,76	3	2365,51	2379,01	4	5
Log-	665	-1165,47	3	2336,95	2350,45	3	2

² Oszacowanie parametrów zostało przeprowadzone przez Zamawiającego, wartości zostały przekazane autorom niniejszego opracowania do dalszego modelowania wyników opłacalności

Rozkład	Liczba obserwacji	LogL*	DF**	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
normalny							
Log-logistyczny	665	-1161,50	3	2329,01	2342,51	1	1
Gamma	665	-1164,27	4	2336,54	2354,54	2	3

*LogL – ang. log-likelihood, logarytm funkcji wiarygodności

**DF – ang. degrees of freedom, liczba stopni swobody

Tabela 4.

Wartości AIC i BIC dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa

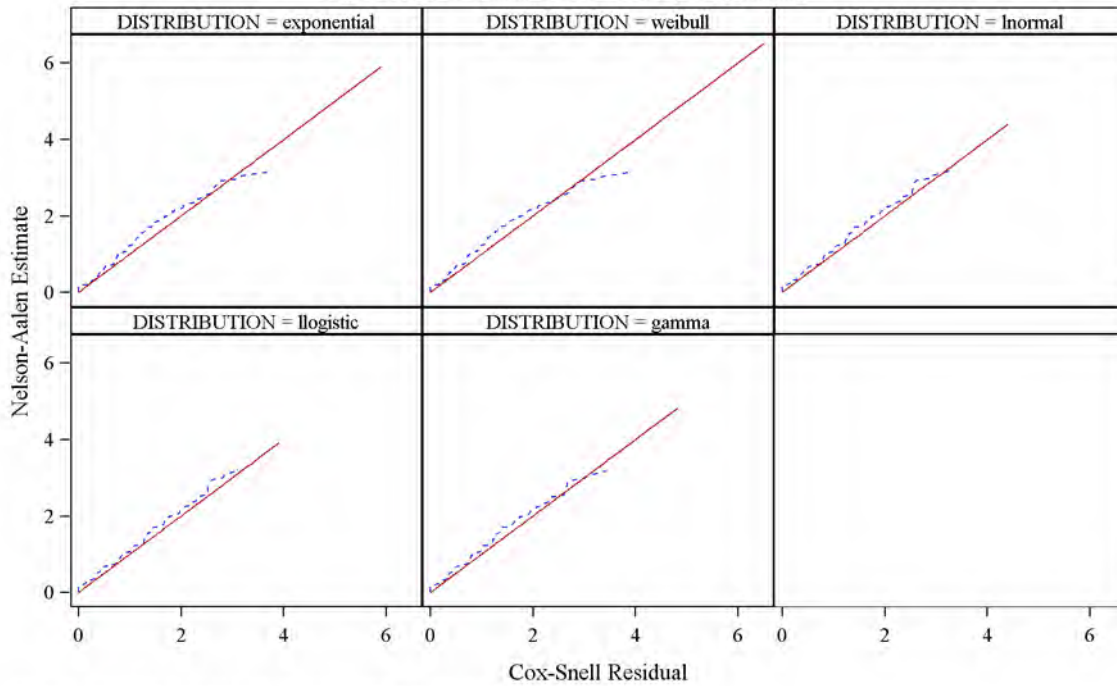
Wykładniczy	Liczba obserwacji	LogL	DF	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Wykładniczy	663	-1161,49	6	2334,99	2361,97	5	5
Weibulla	663	-1157,49	7	2328,98	2360,46	4	4
Log-normalny	663	-1147,33	7	2308,67	2340,14	3	2
Log-logistyczny	663	-1144,34	7	2302,68	2334,16	1	1
Gamma	663	-1145,37	8	2306,74	2342,72	2	3

Rysunek 3.
Wykresy reszt Coxa-Snella dla PFS otrzymane przy wykorzystaniu modeli jednowymiarowych

Eli Lilly and Company
Study I4T-IE-JVBE

13JUN2014:15:37

Figure 14.2.1.5.a5 Goodness of Fit - PFSIC (ITT population)



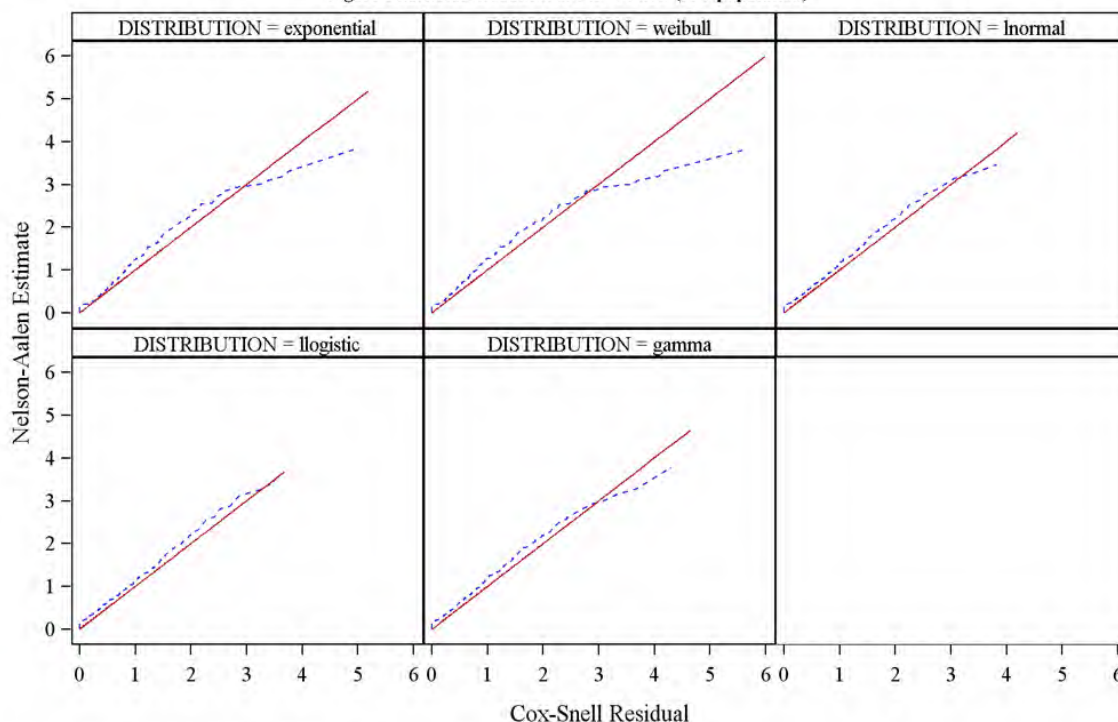
Program: lillyce\prd\ly3009806\i4t_ie_jvbe\misc8\programs_stat\pfsic_nelson_tha.sas
 Data: lillyce\prd\ly3009806\i4t_ie_jvbe\final_restricted\data\shared\adam
 Output: lillyce\prd\ly3009806\i4t_ie_jvbe\misc8\programs_stat\fl_output

Rysunek 4.
Wykresy reszt Coxa-Snella dla PFS otrzymane przy wykorzystaniu modeli wielowymiarowych

Eli Lilly and Company
Study I4T-IE-JVBE

20JUN2014:09:18

Figure 14.2.1.5.a5 Goodness of Fit - PFSIC (ITT population)



Program: lillyce\prd\ly3009806\i4t_ie_jvbe\misc8\programs_stat\pfsic_nelson_tha_cov.sas
Data: lillyce\prd\ly3009806\i4t_ie_jvbe\final_restricted\data\shared\adam
Output: lillyce\prd\ly3009806\i4t_ie_jvbe\misc8\programs_stat\tfl_output

Na podstawie kryteriów informacyjnych wnioskowano, że najlepszym dopasowaniem spośród modeli jednowymiarowych charakteryzuje się model log-logistyczny, drugi w kolejności był model log-normalny, natomiast trzeci model gamma. Wnioski dotyczące rozkładu log-logistycznego oraz rozkładu log-normalnego potwierdziła także analiza wykresów reszt Coxa-Snella (patrz **Rysunek 3**, **Rysunek 4**). Biorąc pod uwagę oba kryteria modele proporcjonalnego hazardu wykładniczy i Weibulla charakteryzowały się gorszym dopasowaniem. Należy jednak zaznaczyć, że osiągnięcie dobrego dopasowania do danych KM nie jest najważniejszym celem analizy, ponieważ dane KM podlegały cenzurowaniu przedziałowemu, które nadało im sztuczny schodkowy kształt.

Krzywa PFS dla komparatorów nie uwzględnionych w badaniu *RAINBOW* tj. BSC została wyznaczona poprzez zastosowanie właściwej miary oceny ryzyka (np. współczynnika hazardu) otrzymanej z metaanalizy sieciowe do krzywej PFS w ramieniu RAM+PAK.

Ograniczeniem powyższego podejścia jest fakt, że z metaanalizy sieciowej otrzymano tylko długookresowe wartości współczynników hazardu (HR - ang. *hazard ratio*) dla komparatorów spoza badania *RAINBOW*. W związku z powyższym, dalszą analizę prowadzono tylko w oparciu o modele proporcjonalnego hazardu. W analizie podstawowej PFS w ramieniu RAM+PAK modelowano przy pomocy rozkładu Weibulla. Modelowanie PFS w oparciu o rozkład log-logistyczny i log-normalny zostało testowane w analizie wrażliwości (patrz rozdział 11).

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane wartości parametrów rozkładów wykorzystanych w analizie podstawowej (wykorzystano jednowymiarowy rozkład Weibulla) i analizie wrażliwości (uwzględniono pozostałe rozkłady):

Tabela 5.
Wartości parametrów dla jednowymiarowych rozkładów PFS w ramieniu RAM+PAK

Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	0,887	0,886	1,346
Interwencja	1,605	1,642	0,636
Parametr skali	0,982	0,569	0,936

Tabela 6.
Wartości parametrów dla wielowymiarowych rozkładów PFS w ramieniu RAM+PAK

Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	0,410	0,447	0,892
Interwencja	1,660	1,683	0,583
Spadek masy ciała o <10%	0,304	0,308	0,200
Liczba obszarów przerzutów od 0 do 2	0,181	0,158	0,201
Płeć żeńska	-0,198	-0,212	-0,223
Brak przerzutów do wątroby	0,248	0,225	0,308
Parametr skali	0,957	0,555	0,903

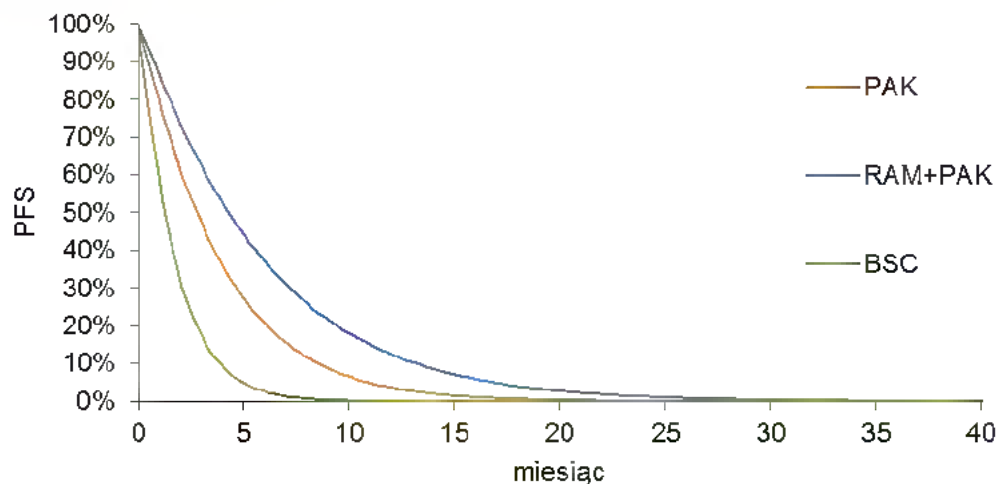
W tabeli poniżej przedstawiono wartości współczynników hazardu, użytych do wyznaczenia PFS dla komparatorów.

Tabela 7.
Współczynniki hazardu PFS dla komparatorów

Komparator	HR	Dolna granica 95% przedziału ufności	Górna granica 95% przedziału ufności
PAK	1,59	1,33	1,85
BSC	3,70	2,50	5,56

Na rysunku poniżej przedstawiono krzywe PFS dla analizowanej interwencji oraz komparatorów:

Rysunek 5.
Krzywe PFS uwzględnione w analizie



7.2.2. Przeżycie całkowite

Metaanalizę sieciową wykonano przy założeniu proporcjonalnego hazardu w czasie pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami. Analiza wykresów KM dla RAM+PAK i PAK wskazała jednak, że założenie proporcjonalnego hazardu nie jest zachowane w rzeczywistości:

- ⊕ od 0 do ok.2 miesiąca – krzywe się pokrywają wskazując na początkowy brak różnic pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami
- ⊕ od 2 do ok. 13 miesiąca – krzywe zaczynają się rozchodzić co wskazuje na większą korzyść w kategorii przeżycia w ramieniu RAM+PAK w stosunku do PAK
- ⊕ od 13 do ok. 18 miesiąca – krzywe zaczynają się zbliżać i efekty terapii zaczynają się zmniejszać

- ⊕ Krzywe KM przecinają się ok. 19 miesiąca
- ⊕ Po ok. 19 miesiącu nie obserwuje się istotnych różnic pomiędzy ramionami oraz widoczna jest znaczna cenzura

W związku z powyższym rozpatrzono trzy alternatywne metody modelowania przeżycia całkowitego:

- ⊕ Łączny model uwzględniający zmienną odpowiadającą stosowanej interwencji (analogicznie do modelowania PFS)
- ⊕ Niezależne modelowanie OS dla każdego ramienia
- ⊕ Wykorzystanie krzywej KM i ekstrapolacja poza okres obserwacji

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze cechy poszczególnych metod modelowania.

Tabela 8.
Opis metod modelowania OS

Metoda modelowania OS	Uwagi
Łączny model parametryczny	<p>Modele proporcjonalnego hazardu wykazały niedobre dopasowanie do danych, OS w ramieniu PAK został niedoszacowany</p> <p>Modele log-logistyczny, log-normalny i gamma wykazały niedobre dopasowanie do danych, OS w ramieniu RAM+PAK został przeszacowany. Ponadto modele te dopasowują się do ogonów obserwowanych rozkładów, co w związku z dużą cenzurą, może prowadzić do przeszacowania OS w ogonie rozkładu.</p> <p>Podjęcie to nie zostało uwzględnione w dalszej analizie</p>
Niezależne modelowanie OS dla każdego ramienia	<p>Ryzyko uzyskania różnych postaci funkcji hazardu w obu ramionach.</p> <p>Ryzyko przecięcia się modelowanych krzywych.</p> <p>Najlepiej dopasowane rozkłady dla każdego ramienia: rozkład Weibulla dla RAM+PAK, rozkład log-logistyczny dla PAK.</p> <p>Modelowanie obu ramion przy pomocy rozkładów Weibulla doprowadziło do przecięcia się krzywych po 30 miesiącach, natomiast w przypadku modelowania przy pomocy rozkładu log-logistycznego, krzywe przecięły się po 55 miesiącach. Nie znajduje to potwierdzenia w obserwowanych danych.</p>
Ekstrapolacja krzywych KM	<p>Dane KM z badania <i>RAINBOW</i> uznano za dojrzałe (przeżycie pod koniec okresu obserwacji wyniosło tylko 10% w obu ramionach)</p> <p>W badaniu <i>RAINBOW</i> uwzględniono dużą liczbę pacjentów co zmniejszyło niepewność. Z drugiej strony cenzura w ogonach zwiększyła niepewność</p>

Metoda modelowania OS	Uwagi
	<p>Po 19 miesiącach krzywe KM przecinają się, co wskazuje na brak różnic w hazardzie. Podejście wymaga poczynienia założeń jedynie w ogonie rozkładu.</p>

W analizie podstawowej wykorzystano krzywe KM i ich ekstrapolacje natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono niezależnie modelowane parametryczne funkcje przeżycia.

W celu ekstrapolacji krzywych KM poza okres obserwacji poczyniono założenia dotyczące postaci funkcyjnej ekstrapolowanego rozkładu przeżycia oraz różnicy hazardu pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami.

W analizie przyjęto, że nie ma różnicy w hazardzie pomiędzy interwencjami w okresie, na który wykonywana jest ekstrapolacja. Dla uproszczenia przyjęto, że ekstrapolowane przeżycie ma rozkład wykładniczy, który charakteryzuje się stałym hazardem w czasie. Następnie na podstawie obserwowanych danych KM dla ramienia PAK wyznaczono funkcję opisującą hazard (λ), który odpowiada za zmianę OS w czasie od t_1 do t_2 :

$$\lambda = -\frac{\left(\frac{S(t_2)}{S(t_1)}\right)}{(t_2 - t_1)}$$

Gdzie:

t_1 – początek okresu, na który wykonywana jest ekstrapolacja, tj. czas równy 22,14 miesięcy, ponieważ wtedy zaobserwowano ostatnie zdarzenie w ramieniu PAK. Przeżycie w tym czasie ok. 11% zostało odczytane z krzywej KM.

t_2 – czas, w którym OS jest bliski zeru (0,1%). Ze względu na brak takich danych, t_2 oszacowano na za pomocą rozkładu Weibulla dopasowanego do danych jednostkowych z ramienia PAK w populacji ITT – 53,5 miesięcy.

Do probabilistycznej analizy wrażliwości wyznaczono błąd standardowy (SE) dla każdego przedziału czasowego t_i ze wzoru:

$$SE_{t_i} = \sqrt{\frac{\sum_{t_i < t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}}{\log(S(i))^2}}$$

Gdzie:

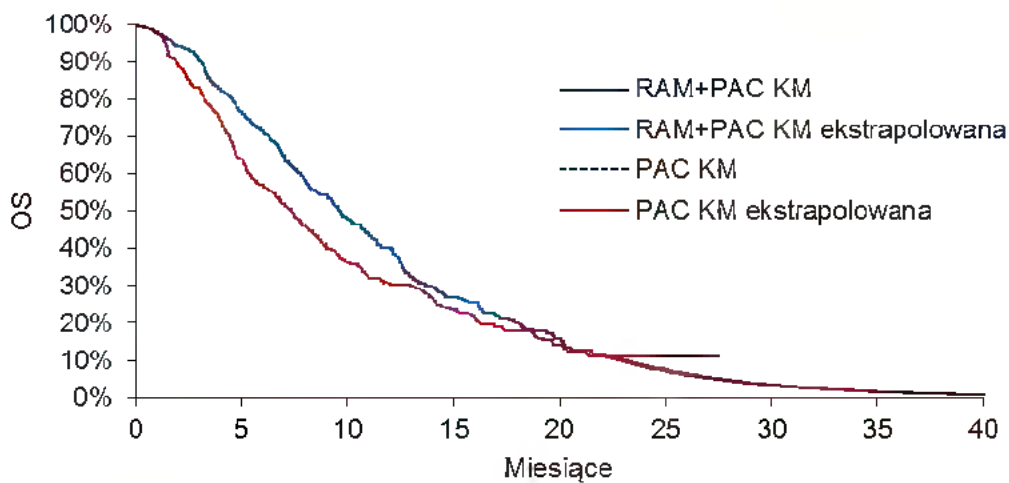
d_i – liczba zgonów, które wystąpiły w trakcie interwału

n_i – liczba chorych w grupie ryzyka na początku przedziału

$S(t)$ – wartość funkcji przeżycia w czasie t

Rysunek 6.

Krzywe OS Kaplana-Meiera ekstrapolowane przy założeniu stałego hazardu³



Ekstrapolowaną krzywą KM wykorzystano w ramieniu RAM+PAK. Przeżycie dla komparatorów (BSC i PAK) oszacowano poprzez przeskalowanie krzywej KM dla RAM+PAK za pomocą współczynniki hazardu otrzymanych z metaanalizy sieciowej (patrz Tabela 9).

Tabela 9.

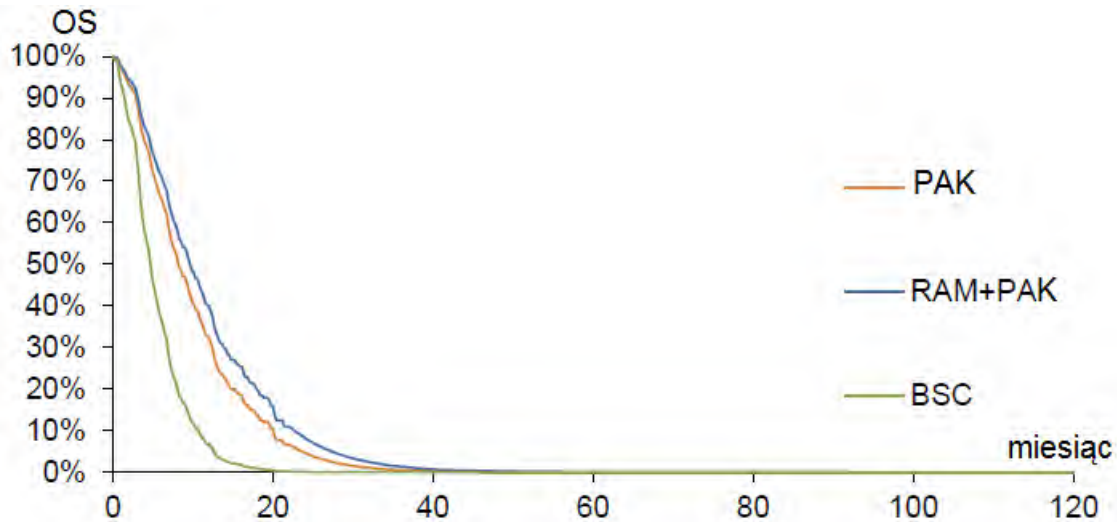
Współczynniki hazardu OS dla komparatorów

Komparator	HR	Dolna granica 95% przedziału ufności	Górna granica 95% przedziału ufności
PAK	1,23	1,04	1,47
BSC	2,94	1,41	5,88

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe OS uwzględnione w analizie

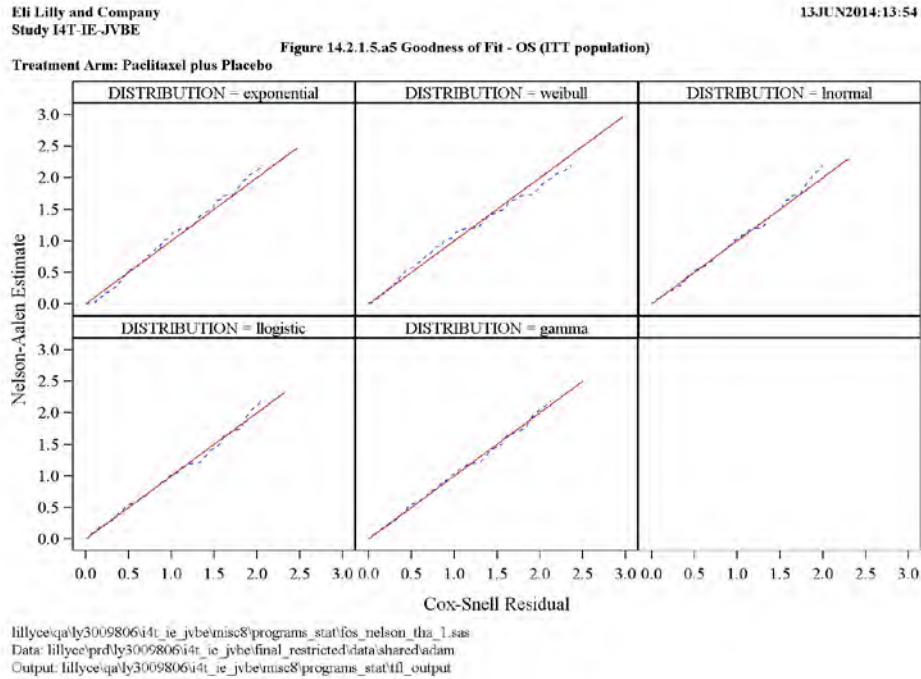
³ Krzywe PAC KM i RAM+PAC KM na początkowym odcinku pokrywają się z krzywymi na ekstrapolowanymi.

Rysunek 7.
Krzywe OS uwzględnione w analizie

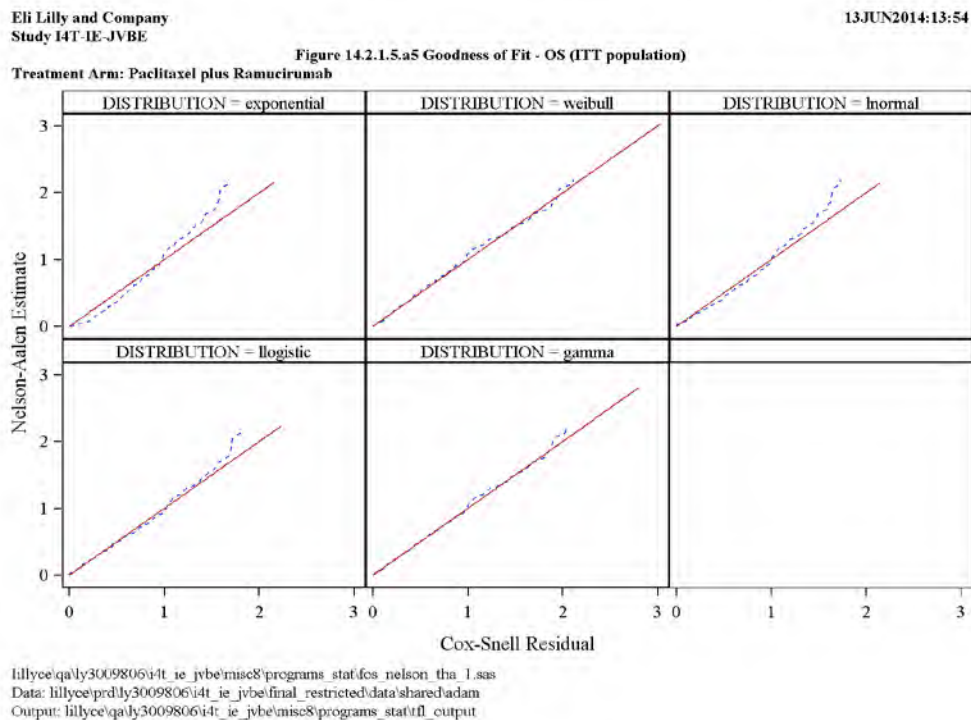


W celu przeprowadzenia analizy wrażliwości dopasowano parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa niezależnie do danych z ramienia RAM+PAK oraz PAK. Ocenę dopasowania poszczególnych modeli do danych wykonano za pomocą testu ilorazu wiarygodności oraz wartości AIC i BIC (patrz Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13). Wykresy reszt Coxa-Snella dla rozpatrywanych modeli przedstawiono poniżej:

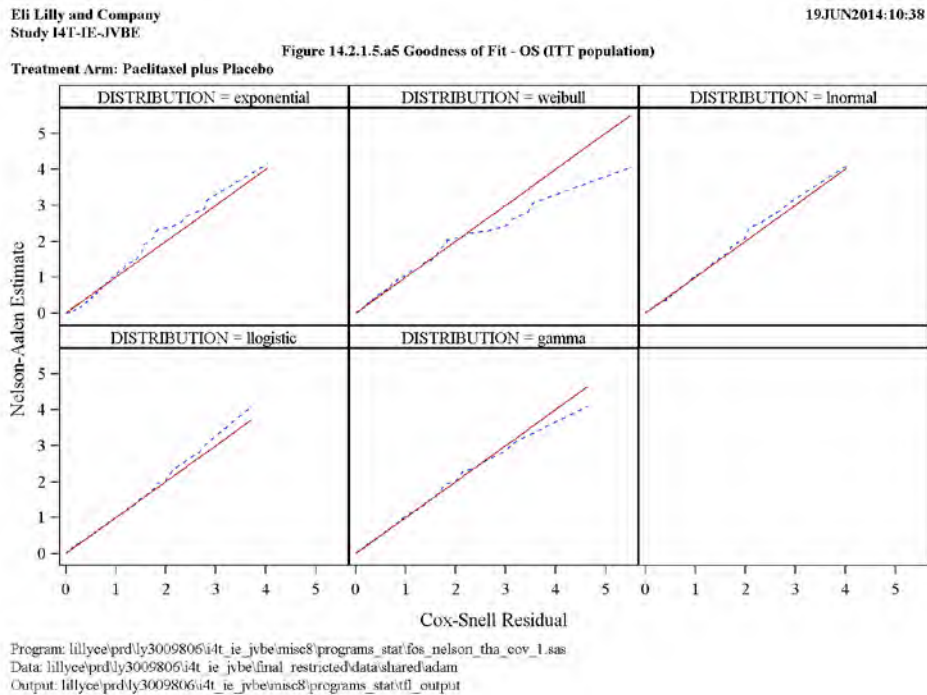
Rysunek 8.
Wykresy reszt Coxa-Snella dla OS dla PAK otrzymane przy wykorzystaniu niezależnych modeli jednowymiarowych



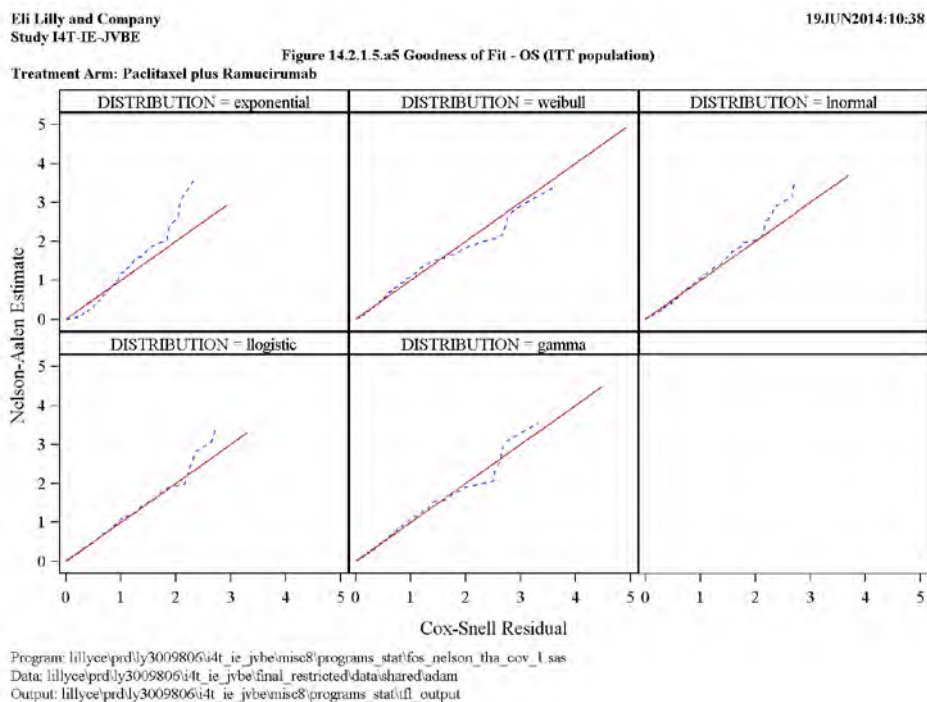
Rysunek 9.
Wykresy reszt Coxa-Snella dla OS dla RAM+PAK otrzymane przy wykorzystaniu niezależnych modeli jednowymiarowych



Wykresy reszt Coxa-Snella dla OS dla PAK otrzymane przy wykorzystaniu niezależnych modeli wielowymiarowych



Wykresy reszt Coxa-Snella dla OS dla RAM+PAK otrzymane przy wykorzystaniu niezależnych modeli wielowymiarowych



**Tabela 10,
Wartości AIC i BIC dla jednowymiarowych modeli OS dla PAK**

Rozkład	Liczba obserwacji	LogL*	DF**	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Wykładniczy	335	-450,74	2	903,48	907,29	5	5
Weibulla	335	-444,06	3	892,12	899,75	4	4
Log-normalny	335	-438,06	3	880,13	887,76	3	2
Log-logistyczny	335	-436,20	3	876,40	884,02	1	1
Gamma	335	-436,58	4	879,17	890,61	2	3

**Tabela 11,
Wartości AIC i BIC dla jednowymiarowych modeli OS dla RAM+PAK**

Rozkład	Liczba obserwacji	LogL*	DF**	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Wykładniczy	330	-419,89	2	841,78	845,58	4	4
Weibulla	330	-398,54	3	801,07	808,67	1	1
Log-normalny	330	-408,03	3	820,05	827,65	3	3
Log-logistyczny	330	-399,63	3	803,25	810,85	2	2
Gamma	330	-436,58	4	879,17	890,61	5	5

**Tabela 12,
Wartości AIC i BIC dla wielowymiarowych modeli OS dla PAK**

Rozkład	Liczba obserwacji	LogL*	DF**	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Wykładniczy	333	-421,50	2	865,01	906,90	5	5
Weibulla	333	-405,60	3	835,20	880,90	4	4
Log-normalny	333	-401,37	3	826,74	872,44	3	2
Log-logistyczny	333	-399,47	3	822,93	868,63	1	1
Gamma	333	-399,37	4	824,75	874,25	2	3

**Tabela 13,
Wartości AIC i BIC dla wielowymiarowych modeli OS dla RAM+PAK**

Rozkład	Liczba obserwacji	LogL*	DF**	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Wykładniczy	330	-398,47	12	818,94	860,73	4	4
Weibulla	330	-362,71	13	749,42	795,01	2	2
Log-normalny	330	-369,65	13	763,31	808,90	3	3
Log-logistyczny	330	-359,05	13	742,10	787,68	1	1
Gamma	330	-399,37	14	824,75	874,25	5	5

Spośród modeli jednowymiarowych najlepszym dopasowaniem charakteryzowały się model log-logistyczny w ramieniu PAK i model Weibulla w ramieniu RAM+PAK.

Spośród modeli wielowymiarowych najlepszym dopasowaniem w ramieniu PAK charakteryzowały się modele log-logistyczny i gamma natomiast w ramieniu RAM+PAK model log-logistyczny. Model gamma charakteryzował się najgorszym dopasowaniem do danych w ramieniu RAM+PAK.

W związku z powyższym w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze w których OS w ramionach RAM+PAK i PAK modelowano przy pomocy rozkładów log-logistycznego i Weibulla. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów tych rozkładów:

Tabela 14.
Oszacowania parametrów jednowymiarowych rozkładów OS

Interwencja	Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
PAK	Stała	1,981	2,385
	Parametr skali	0,585	0,825
RAM+PAK	Stała	2,229	2,544
	Parametr skali	0,513	0,694

Tabela 15.
Oszacowania parametrów wielowymiarowych rozkładów OS

Interwencja	Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
PAK	Stała	1,899	2,165
	Region 3	0,439	0,539
	Region 1	-0,110	0,024
	Parametr skali	0,562	0,787
RAM+PAK	Stała	1,954	2,391
	Region 3	0,492	0,320
	Region 1	0,175	0,059
	Parametr skali	0,499	0,679

7.2.3. Czas leczenia

W analizie uwzględniono parametryczną funkcję opisującą długość drugiej linii leczenia schematami RAM+PAK oraz PAK– dalej TOT (ang. *Time on treatment*). Oszacowano ją na podstawie danych z badania RAINBOW analogicznie do oszacowania PFS.

Testowano dopasowanie modeli jednowymiarowych (uwzględniających tylko jedną dodatkową zmienną – interwencję) oraz wielowymiarowych (uwzględniających dodatkowe zmienne opisujące charakterystyki początkowe chorych). Ocenę dopasowania modeli parametrycznych przeprowadzono za pomocą wartości logarytmu wiarygodności, AIC, BIC oraz wykresów reszt Coxa-Snella. Na tej podstawie stwierdzono, że najlepszym dopasowaniem charakteryzuje się jednowymiarowy rozkład log-normalny, przy czym rozkłady log-logistyczny i gamma mają tylko marginalnie gorsze dopasowanie (patrz **Tabela 16**).

W wyniku porównania krzywych TOT i PFS otrzymanych za pomocą najlepiej dopasowanego rozkładu spośród wszystkich testowanych rozkładów tj. wielowymiarowego rozkładu log-normalnego stwierdzono, że średni czas leczenia był w każdym przypadku dłuższy od średniego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby:

- ⊗ TOT w ramieniu RAM+PAK i PAK wynoszą odpowiednio ██████ miesięcy.
- ⊗ PFS w ramieniu RAM+PAK i PAK wynoszą odpowiednio ██████ miesięcy.

W wyniku porównania krzywych TOT i PFS otrzymanych za pomocą jednowymiarowego rozkładu log-normalnego stwierdzono, że średni czas leczenia w ramieniu RAM+PAK był mniejszy od średniego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby a w ramieniu PAK nieznacznie większy:

- ⊗ TOT w ramieniu RAM+PAK i PAK wynoszą odpowiednio 5,64 i 4,00 miesięcy.

W praktyce oczekuje się, że TOT będzie zbliżony do PFS, ponieważ chorzy przerywają leczenie w chwili progresji. W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono modelowanie długości leczenia za pomocą jednowymiarowego rozkładu log-normalnego. Ponadto, w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym wykorzystano jednowymiarowy rozkład log-logistyczny. Modele wielowymiarowe nie zostały uwzględnione w dalszej analizie ponieważ generują one wyniki, które są mało prawdopodobne z klinicznego punktu widzenia (znacznie większa różnica TOT od PFS).

Tabela 16,
Wartości AIC i BIC dla jednowymiarowych modeli dla TOT

Rozkład	Liczba obserwacji	LogL*	DF**	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Wykładniczy	656	-873.49	2	1750.98	1759.95	5	5

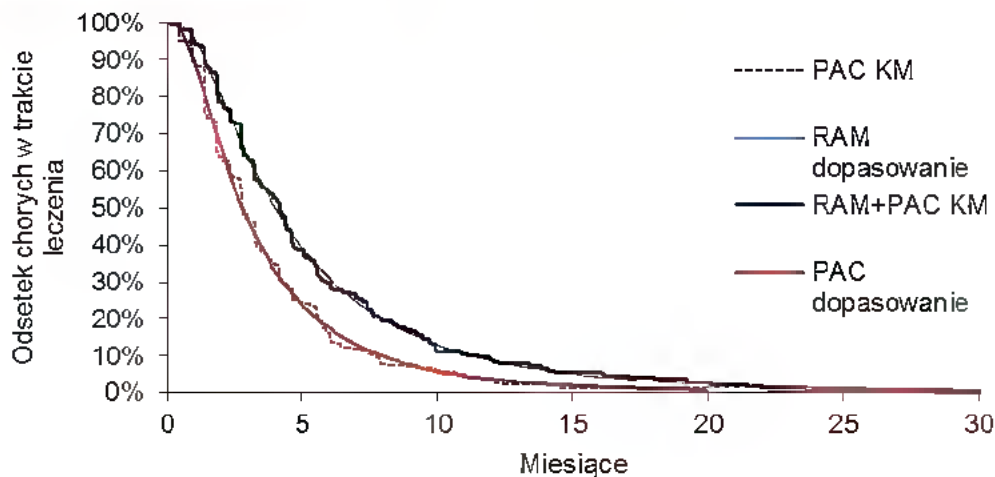
Rozkład	Liczba obserwacji	LogL*	DF**	AIC	BIC	Ranking AIC	Ranking BIC
Weibulla	656	-839.91	3	1685.82	1699.28	4	4
Log-normalny	656	-797.99	3	1601.98	1615.44	1	1
Log-logistyczny	656	-800.72	3	1607.45	1620.90	3	2
Gamma	656	-797.96	4	1603.91	1621.86	2	3

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań parametrów funkcji jednowymiarowego rozkładu log-normalnego i log-logistycznego:

Tabela 17.
Oszacowania parametrów jednowymiarowych rozkładów TOT

Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny
Stała	2,499	2,505
Interwencja	1,430	1,421
Stała	0,814	0,466

Rysunek 10.
Dopasowanie parametrycznych funkcji prawdopodobieństwa do TOT



7.3. Jakość życia

Dane do jakości życia związanej ze stanem zdrowia zostały zebrane podczas badania RAINBOW, za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz EORTC QLQ-C30. Preferowanym źródłem danych do analizy ekonomicznej jest kwestionariusz generyczny EQ-5D, służący do kalkulacji użyteczności.

Użyteczność w stanie PFS oszacowano za pomocą średniego wyniku indeksu EQ-5D używając wag brytyjskich jako danych wyjściowych dla całej populacji RAINBOW ITT. Dane wyjściowe dla populacji brytyjskiej zostały użyte w celu wykluczenia wpływu chemioterapii cytotoksycznej na jakość życia. Użyteczność chorych w stanie progresji, została oszacowana przy pomocy średniego wyniku EQ-5D na końcu leczenia dla wszystkich pacjentów, którzy je przerwali z powodu postępującej choroby. Oszacowania zostały podsumowane w tabeli 25. Z uwagi na dużą próbę chorych w badaniu oszacowania należy uznać za wyjątkowo wiarygodne i dokładne.

Tabela 25. Użyteczności stanu zdrowia

Stan zdrowia	N	Średnia	SD	SE
PFS	646	0,737	0,239	0,009
PPS	357	0,587	0,346	0,018

*SE wyliczone z SD i N pomiędzy ramionami dla każdego stanu zdrowia

7.3.1. Zdarzenia niepożądane

Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia chorych zbadano poprzez zastosowanie obniżki QALY dla każdego działania. Oczekiwana obniżka QALY związana ze zdarzeniami niepożądanymi jest określona za pomocą sumy iloczynów użyteczności wynikających z poszczególnych działań niepożądanych, czasu trwania zdarzeń niepożądanych i odsetków chorych, którzy ich doświadczają:

QALY_{dec} = procent chorych doświadczających zdarzenia niepożądanego * obniżka użyteczności zdarzenia * czas trwania zdarzenia w latach

ICON przeprowadził przegląd literatury w celu określenia użyteczności i czasu trwania każdego ze zdarzeń niepożądanych uznanych za potencjalnie istotne (patrz **Tabela 36**). Przegląd skupiał się na poprzednich ocenach NICE dla raka żołądka (tj. TA191 i TA208). W przypadku braku danych w tych publikacjach, wyszukiwanie zostało rozszerzone o wyniki terapii dla guzów litych, a następnie dla innych nowotworów. W przeglądzie odnaleziono ocenę technologii medycznej pixantron w leczeniu dorosłych z nawrotem lub odpornych na leczenie agresywnego chłoniaka komórek B innego typu niż chłoniak Hodgkina (ID414), w której przedstawiono użyteczności z licznych badań dotyczących jakości życia w różnych stanach zdrowia dla pacjentów z guzami litymi.

Użyteczności uwzględnione w analizie są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Obniżka użyteczność wynikająca ze zdarzeń niepożądanych

Stopień	Zdarzenie	Użyteczność dekrementacji	SE	Źródło
3-4	Ból brzucha	-0,069	0,007	Dayle 2008 [18]
	Anemia	-0,119	0,012	Swinburn 2010 [56]
	Utrata krwi	-0,119	0,012	Założenie: taka sama użyteczność jak w Swinburn 2010 [56]
	Neutropenia	-0,090	0,015	Nafees 2008 [30]
	Infekcja	-0,090	0,015	Założenie: taka sama użyteczność jak w Nafees 2008
	Gorączka neutropeniczna	-0,150	0,015	Lloyd 2006 [29]
	Ból	-0,069	0,007	Założenie: taka sama użyteczność jak ból brzucha
	Anoreksja	-0,153	0,015	Założenie: obniżka użyteczności równa największej obniżce spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych
	Hiponatremia	-0,090	0,010	Założenie: taka sama użyteczność jak w neutropenii na podstawie Nafees 2008 [30]
	Nadciśnienie	-0,153	0,015	Swinburn 2010 [56]
Zmęczenie	-0,12	0,012	Lloyd 2006 [29]	

Czas trwania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z wniosku refundacyjnego technologii medycznej pixantron stosowanej w leczeniu dorosłych z nawrotem lub odpornych na leczenie agresywnego chłoniaka komórek B innego typu niż chłoniak Hodgkina (ID414) przedstawiono dane dotyczące czasu trwania zdarzeń [58]. W związku z brakiem lepszych danych, uwzględniono je w *modelu centralnym*.

Ze względu na krótki czas trwania zdarzeń niepożądanych i dodatkowo małe odsetki chorych, którzy ich doświadczają, wpływ na wynik analizy kosztów-efektywności będzie niewielki. Dane podane są w dniach (Tabela 27) i zostały zamienione na lata w ramach modelu w celu ułatwienia obliczenia obniżki QALY w równaniu 1.

Tabela 27.
Czas trwania zdarzeń niepożądanych.

Stopień	Zdarzenie	Dni*	Źródło
3-4	Ból brzucha	17,0	ID414 [58]

Stopień	Zdarzenie	Dni*	Źródło
	Anemia	16,1	ID414 [58]
	Utrata krwi	16,1	Założenie: tak samo jak w anemii, ID414 [58]
	Neutropenia	15,1	ID414 [58]
	Infekcja	15,1	Założenie: tak samo jak w neutropenii ID414 [58]
	Gorączka neutropeniczna	7,1	ID414 [58]
	Ból	17,0	Założenie: tak samo jak w bólu brzucha ID414 [58]
	Anoreksja	35,0	ID414 [58]
	Hiponatremia	6,0	Założenie: tak samo jak w nudnościach ID414 [58]
	Nadciśnienie	8,0	Założenie: tak samo jak w niedociśnieniu, ID414 [58]
	Zmęczenie	31,5	ID414 [58]

*SE ustawiony na 10% wartości średniej, aby umożliwić obliczenie wartości probabilistycznej

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ druga linia leczenia (porównywane technologie medyczne):
 - ⊕ koszt leków;
 - ⊕ koszt podania;
- ⊕ premedykacja;
- ⊕ BSC;
- ⊕ trzecia linia leczenia:
 - ⊕ koszt leków;
 - ⊕ koszt podania;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ monitorowanie;
- ⊕ hospitalizacja.

⊕ Koszt opieki terminalnej

Określenie druga linia leczenia oznacza leczenie stosowane w stanie PFS, tj. przed progresją choroby, natomiast trzecia linia leczenia obejmuje wszystkie technologie medyczne stosowane w stanie PPS tj. po progresji choroby, dla których skuteczność kliniczna nie została oddzielnie modelowana. Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych z Charakterystyk Produktów Leczniczych [8, 9, 10, 11, 12], badania ankietowego [20] oraz odnalezionych badań (badanie *RAINBOW*, *Hironaka 2013* [23], *PTOK 2013* [38], *NCCN 2015* [32, 33], *Ford 2014* [22], *Touringand 2004* [57], *Kang 2012* [25], *Thus-Patience 2011* [59]).

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [67, 68, 69, 70, 71, 72, 36]. Cenę jednostkową ramucyrumabu uzyskano od Zamawiającego [16].

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS), świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (SOK) oraz opieka paliatywna i hospicyjna (PAL) dokonano na podstawie *Informatora o umowach* [24]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo po trzech świadczeniodawców i zapisano sumaryczną liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tych produktów oraz odchylenie standardowe kosztu tych produktów. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)	Odchylenie standardowe
SZP	Choroby wewnętrzne – hospitalizacja	03.4000.030.02	52,00	n.d.
AOS	Świadczenie w zakresie onkologii	02.1240.001.02	10,06	0,77

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)	Odchylenie standardowe
PAL	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.04	42,29	2,91
	Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.04	217,16	13,80
AOS	BADANIA TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ (TK)	02.7220.072.02	8,54	0,51
AOS	BADANIA ENDOSKOPOWE PRZEWODU POKARMOWEGO - GASTROSKOPIA	02.0000.078.02	8,64	0,65

Ponadto do wyznaczenia kosztów chemioterapii konieczne było przyjęcie założeń dotyczących powierzchni i masy ciała chorych (patrz Tabela 2).

8.1. Ceny leków

8.1.1. Ramucyrumab

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem, w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po 1 linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę w ramach *Wykazu leków refundowanych* w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.7. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [63].

Cenę zbytu netto ramucyrumabu otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [redacted] [16]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej – rozdział 16.7.) [63].

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Wnioskodawca odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Cena leku Cyramza® (ramucyrumab)

Wersja	Zawartość opakowania (mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Payback	Koszt NFZ	Koszt na miligram
Bez uwzględnienia RSS	■	■	■	■	■	■	■
Z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■	■	■	■

W tabeli poniżej przedstawiono efektywną cenę zbytu netto (z punktu widzenia Zamawiającego) oraz finalny koszt dla NFZ w przeliczeniu na jedno opakowanie leku w wariantach bez RSS oraz z RSS.

Tabela 20.
Efektywna cena zbytu preparatu Cyramza® oraz koszt ponoszony przez NFZ (PLN)

CZN	Koszt dla NFZ	Efektywna CZN z RSS	Koszt dla NFZ z RSS
■	■	■	■

CH – cena hurtowa

CZN – cena zbytu netto

RSS.– ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Koszt NFZ jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

8.1.2. Pozostałe leki

W tabelach poniżej (patrz Tabela 21, Tabela 22) przedstawiono średni koszt płatnika publicznego oraz średni koszt w perspektywie wspólnej, w przeliczeniu na miligram

substancji uwzględnionych w analizie w ramach drugiej i trzeciej linii leczenia, BSC oraz leczenia działań niepożądanych. Do ich oszacowania wykorzystano ceny hurtowe i detaliczne oraz wysokości dopłat świadczeniodawcy (o ile występuje) z *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* [36]. Udziały w rynku poszczególnych substancji oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres od stycznia do maja 2015 roku [17] (najbardziej aktualne dane refundacyjne na dzień opracowania analizy).

Tabela 21.
Jednostkowy koszt leków refundowanych w ramach listy A1 (PLN)

Substancja czynna	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		jednostka
	Koszt na jednostkę (PLN)	Odczylenie standardowe	Koszt na jednostkę (PLN)	Odczylenie standardowe	
Filgrastimum i.v.	4,61	0,15	4,70	0,21	mln j.m.
Morphinum p.o.	0,04	0,02	0,05	0,02	mg
Morphinum i.v.	1,09	0,00	1,14	0,14	mg
Fentanylum t.d.	3,70	2,31	4,15	2,70	mg
Fentanylum s.l.	64,52	44,25	70,36	46,59	mg
Fentanylum n.	123,05	73,39	124,04	74,18	mg
Buprenorphinum s.l.	2,96	0,00	2,96	0,00	mg
Buprenorphinum t.d.	2,42	0,00	3,37	0,02	mg
Calcii folinas p.o.	0,10	0,00	0,10	0,00	mg
Calcii folinas i.v.	0,22	0,00	0,22	0,00	mg
Amoxicillinum p.o.	0,62	0,43	0,82	0,53	g
Ciprofloxacinum p.o.	0,74	0,00	2,20	0,29	g
Fluconazolium p.o.	0,02	0,00	0,04	0,00	mg

Tabela 22.
Jednostkowy koszt leków refundowanych w ramach listy C (PLN)

Substancja czynna	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		jednostka
	Koszt na jednostkę (PLN)	Odczylenie standardowe	Koszt na jednostkę (PLN)	Odczylenie standardowe	
Filgrastimum i.v.	3,90	0,81	3,90	0,81	mln j.m.
Capecitabinum tabl.	0,01	0,00	0,01	0,00	mg
Docetaxelum i.v.	6,39	4,25	6,39	4,25	mg
Fluorouracilum i.v.	0,02	0,00	0,02	0,00	mg

Substancja czynna	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		jednostka
	Koszt na jednostkę (PLN)	Odczylenie standardowe	Koszt na jednostkę (PLN)	Odczylenie standardowe	
Irinotecani hydrochloridum trihydricum i.v.	2,24	2,73	2,24	2,73	mg
Paclitaxelum i.v.	1,07	0,70	1,07	0,70	mg
Calcii folinas i.v.	0,14	0,04	0,14	0,04	mg
Calcii folinas tabl.	0,08	0,00	0,08	0,00	mg
Epoetinum alfa s.c.	0,03	0,00	0,03	0,00	mln j.m.
Epoetinum beta s.c.	0,04	0,00	0,04	0,00	mln j.m.
Darbepoetinum alfa s.c.	7,14	0,00	7,14	0,00	mcg
Epirubicini hydrochloridum i.v.	1,99	0,09	1,99	0,09	mg
Cisplatinum i.v.	0,73	0,06	0,73	0,06	mg
Oxaliplatinum i.v.	0,74	0,02	0,74	0,02	mg
Etoposidum i.v.	0,17	0,00	0,17	0,00	mg

8.2. Druga linia leczenia

8.2.1. RAM+PAK

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cyramza®* [8] określono, że zalecana dawka ramucyrumabu stosowanego w skojarzeniu z paklitakselem, w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę wynosi 8 mg/kg, podawane przed paklitakselem we wlewie dożylnym w pierwszym i piętnastym dniu cyklu trwającego 28 dni. Zalecana dawka paklitakselu to 80 mg/m², podawane we wlewie dożylnym w ciągu około 60 minut w pierwszym, ósmym i piętnastym dniu cyklu trwającego 28 dni. Dawkowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem wskazane powyżej było również stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* oraz jest ono zgodne z projektem *Programu lekowego*.

W celu wyznaczenia dawkowania bardziej odpowiadającego rzeczywistemu zużyciu leku w analizie uwzględniono współczynniki RDI (ang. *relative dose intensity* - relatywna intensywność dawki) z badania RAINBOW (publikacja Wilke 2014 [64]). Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 23.
RDI dla leków stosowanych w ramach schematu RAM+PAK

Substancja	Przeciętny RDI	Odchylenie standardowe
RAM	96,70%	0,44%
PAK	83,60%	0,82%

Uwzględniając dawkowanie zgodnie z *Chpl Cyramza*®, RDI oraz masę i powierzchnię ciała chorych z badania RAINBOW (patrz Tabela 2) wyznaczono zapotrzebowanie na RAM i PAK w jednym cyklu leczenia a następnie koszt w cyklu w wersji z RSS oraz w wersji bez uwzględnienia RSS. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 24.
Koszt leków w ramieniu RAM+PAK w wersji z uwzględnieniem RSS na cykl

Substancja	Dawka leku	Jednorazowa dawka leku na chorego (mg)	Realna dawka leku (mg)	Liczba dawek na cykl	Koszt substancji na cykl (PLN)	Koszt substancji na tydzień (PLN)
PAK	80 mg/m ²	142,40	119,05	3	383,49	95,87
RAM	8 mg/kg	545,21	527,22	2	████████	████████

Tabela 25.
Koszt leków w ramieniu RAM+PAK w wersji bez uwzględnienia RSS

Substancja	Dawka leku	Jednorazowa dawka leku na chorego (mg)	Realna dawka leku (mg)	Liczba dawek na cykl	Koszt substancji na cykl (PLN)	Koszt substancji na tydzień (PLN)
PAK	80 mg/m ²	142,40	119,05	3	383,49	95,87
RAM	8 mg/kg	545,21	527,22	2	████████	████████

8.2.2. PAK

Dawkowanie paklitakselu stosowanego w monoterapii uwzględniono na podstawie publikacji *Hironaka 2013* [23]. Przyjęto, że chory otrzymuje dawkę 80 mg/m² powierzchni ciała 3 razy w cyklu liczącym 28 dni. Cenę jednostkową leku w przeliczeniu na miligram przedstawiono w rozdziale 8.1.2. (patrz Tabela 22), przeciętną powierzchnię ciała chorych uwzględnioną w analizie przedstawiono w rozdziale 7.1 (patrz Tabela 2). Ponadto, w celu wyznaczenia bardziej realistycznego dawkowania leku uwzględniono wartość RDI z badania *RAINBOW* dla PAK stosowanego w monoterapii wynoszącą 89,60% [64]. Na powyższych informacji wyznaczono koszt cyklu oraz koszt tygodniowy paklitakselu stosowanego w monoterapii (patrz tabela poniżej)

Tabela 26.
Koszt leków w ramieniu PAK

Substancja	Dawka leku	Jednorazowa dawka leku na chorego (mg)	Realna dawka leku (mg)	Liczba dawek na cykl	Koszt substancji na cykl (PLN)	Koszt substancji na tydzień (PLN)
PAK	80 mg/m ²	142,40	127,91	3	411,02	102,75

8.3. Pre-medykacja

Zgodnie z *Chpl Cyramza®* przed podaniem ramucyrumabu zaleca się premedykację antagonistą receptora histaminowego H1 (na przykład difenhydraminą). W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji na wlew stopnia 1 lub 2 zgodnie z ogólnymi kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych premedykację należy zastosować przed wszystkimi następnymi infuzjami. Jeśli u pacjenta wystąpi druga reakcja na wlew stopnia 1 lub 2, należy podać deksametazon lub jego odpowiednik; następnie przed kolejnymi infuzjami należy stosować premedykację następującymi lekami lub ich odpowiednikami: podawanym dożylnie antagonistą receptora histaminowego H1 (na przykład chlorowodowęk difenhydraminy), paracetamolem i deksametazonem [8]. W badaniu *RAINBOW* stosowano premedykację z zastosowaniem sterydów p.o. (np. deksametazon), antagonistów H2 (np. cymetydyna) oraz antyemetyków (np. ondasetron). W analizie przyjęto, że koszt premedykacji zawierać się będzie w koszcie świadczenia związanego z podaniem leku w związku z czym nie wyszczególniano dodatkowego kosztu premedykacji.

8.4. Trzecia linia leczenia

W analizie przyjęto, że po progresji choroby wszyscy chorzy stosują BSC, jednakże część z nich stosuje dodatkowo III linię chemioterapii. W badaniu *RAINBOW* 46,6% chorych stosowało chemioterapię po odejściu z badania. W badaniu *REGARD* 37,6% chorych w ramieniu BSC i 29% chorych w ramieniu RAM otrzymywało III linię chemioterapii po odejściu z badania.

W analizie uwzględniono, że 100% chorych stosuje III linii leczenia na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów. W III linii leczenia uwzględniono następujące technologie medyczne: BSC, PAK, irynotekan (IRI), docetaksel (DOC), 5-fluorouracyl (5FU), irynotekan + folinian wapnia + 5-fluorouracyl (CPT), FOLFIRI⁴.

W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie dla technologii medycznych stosowanych w III linii leczenia:

Tabela 27.
Schematy chemioterapii uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja	Dawka jednostkowa	Jednostka	Liczba dawek na cykl	Długość cyklu [dni]	Źródło
CPT-11+FU/LV	Irynotekan	180	mg/m ²	1	14	PTOK 2013
	Folinian wapnia (bolus)	200	mg/m ²	2	14	
	Fluorouracyl (bolus)	400	mg/m ²	1	14	
	Fluorouracyl (wlew ciągły)	600	mg/m ²	2	14	
docetaksel	Docetaksel	75	mg/m ²	1	21	NCCN 2015
paklitaksel	Paklitaksel	80	mg/m ²	3	28	NCCN 2015
irynotekan	Irynotekan	150	mg/m ²	1	14	Hironaka 2013
5FU	Fluorouracyl	800**	mg/m ²	5	14	NCCN 2015
FOLFIRI	Fluorouracyl	400	mg/m ²	1	14	Touringand 2004
	Fluorouracyl	2400	mg/m ²	1	14	

⁴ Należy zwrócić uwagę, że schematy CPT i FOLFIRI składają się z tych samych leków (irynotekan, folinian wapnia fluorouracyl), jednak różnią się dawkowaniem.

Schemat	Substancja	Dawka jednostkowa	Jednostka	Liczba dawek na cykl	Długość cyklu [dni]	Źródło
	Folinian wapnia	200	mg/m ²	2*	14	
	Irynotekan	180	mg/m ²	1	14	

*Zgodnie z publikacją *Touringand 2004* dawka folinianu wapnia wynosi 200 mg lub 400 mg w 1. dniu cyklu. Inne dawkowanie schematu FOLFIRI podają wytyczne PTOK 2013, w których dawkowanie folinianu wapnia wynosi po 200 mg w 1. i 2. dniu cyklu (łącznie 400), jednakże łączna dawka fluorouracylu wskazana w wytycznych PTOK 2013 wynosi tylko 2000 mg, co jest niespójne z innymi źródłami podającymi skład schematu FOLFIRI. W analizie uwzględniono maksymalną dawkę folinianu wapnia (400 mg) podawaną w ciągu dwóch dni (należy zwrócić uwagę, że infuzja fluorouracylu trwa 46 godzin)

Źródło: *Hironaka 2013* [23], *PTOK 2013* [38], *NCCN 2015* [32, 33], *Touringand 2004* [57]

W tabeli poniżej przedstawiono wartości RDI uwzględnionych do wyceny III linii chemioterapii:

Tabela 28.
RDI w III linii leczenia

Schemat	Substancja	Przeciętne RDI	Błąd standardowy	Źródło
CPT-11+FU/LV	Irynotekan	93%	1%	Założenie na podstawie RDI IRI w monoterapii
	Folinian wapnia	100%	1%	Założenie
	Fluorouracyl	100%	1%	Założenie
DOC	Docetaksel	95%	1%	Założenie: analogicznie do DOC w II linii leczenia na podstawie Ford 2014
PAK	Paklitaksel	89,60%	0,66%	Założenie: analogicznie do PAK w II linii leczenia [64]
IRI	Irynotekan	93%	1%	Kang 2012
5FU	Fluorouracyl	100%	1%	Założenie
FOLFIRI	Fluorouracyl	100%	1%	Założenie
	Folinian wapnia	100%	1%	Thus-Patience 2011
	Irynotekan	93%	1%	Thus-Patience 2011

Źródło: *Ford 2014* [22], *Kang 2012* [25], *Thus-Patience 2011* [59], *Wilke 2014* [64]

Cenę jednostkową leków w przeliczeniu na miligram przedstawiono w rozdziale 8.1.2 (patrz Tabela 22).

W tabeli poniżej przedstawiono udziały w rynku poszczególnych terapii w zależności od II linii leczenia.

Tabela 29.
Udziały terapii stosowanych po progresji choroby⁵

III linia leczenia	II linia leczenia		
	BSC	PAK	RAM+PAK
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Długość trwania III linii leczenia została oszacowana na podstawie czasu przeżycia po progresji choroby (PPS). Czas przeżycia po progresji choroby jest oszacowany na podstawie różnicy pomiędzy OS a PFS z danych z badania RAINBOW niezależnie od technologii medycznej stosowanej w III linii leczenia. Założono, że chorzy leczą się połowę (50%) czasu w PPS – założenie testowano w analizie wrażliwości.

⁵ W związku z dostosowaniem modelu do polskiej praktyki klinicznej w modelu wprowadzono odsetki oszacowane na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytanie: *Czy stosujecie Państwo u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka chemioterapię III linii? U jakiego odsetka chorych (szacunkowo) przeleczonych II linią chemioterapii?*

Proszę przypisać odsetek chorych leczonych w III linii do poszczególnych schematów. Spośród wskazanych przez klinicystów schematów wybrano sześć najczęściej występujących schematów chemioterapii oraz BSC, stosowanych łącznie u ok. 95% chorych. W celu oszacowania udziałów terapii po progresji choroby dla RAM+PAK oraz PAK założono, że chorzy nie otrzymają po więcej taksanów tj. paklitakselu i docetakselu. W związku z tym udziały pozostałych terapii rozdzielono proporcjonalnie przy założeniu, że stanowią one łącznie 100%. Po progresji chorych stosujących BSC udziały terapii III linii znormalizowano tak, aby stanowiły łącznie 100%.

8.5. Koszty podania

Koszt podania leków wyznaczono zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 80/2014/DGL* [70] regulującym warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia oraz *Zarządzeniem NFZ 14/2015/DGL* [69] regulującym warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie świadczeń uwzględnionych w analizie, w ramach których rozliczane może być podanie leków. Koszt punktów rozliczeniowych przedstawiono w rozdziale 8 (patrz Tabela 18).

Tabela 30.
Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa za dzień			
	1.	2.	3.	4. i kolejny
hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10	10	10	9
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	x	x	x
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksowa realizacją świadczeń)	3	x	x	x
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią / przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	x	x	x
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	x	x	x

8.5.1. Druga linia leczenia

Tabela 31.
Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii

Technologia medyczna	Średni koszt podania (PLN)	Błąd standardowy* (PLN)	Źródło/uzasadnienie
RAM+PAK	286	28,60	Średni koszt świadczeń hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu (468 PLN) oraz przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (104 PLN)
PAK	208,00	20,80	Średni koszt świadczeń: hospitalizacja jednego dnia związana

Technologia medyczna	Średni koszt podania (PLN)	Błąd standardowy* (PLN)	Źródło/uzasadnienie
			z podaniem leku z katalogu 1n część A (364 PLN), porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (156 PLN) oraz porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (104 PLN)
Pre-medykacja	n.d.	n.d.	Przyjęto że zawiera się w kosztach przedstawionych powyżej

*przyjęto, że błąd standardowy wynosi 10% kosztu podania (błąd standardowy został wykorzystany jedynie w probabilistycznej analizie wrażliwości)

8.5.2. Trzecia linia leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono koszt podania terapii uwzględnionych w III linii leczenia.

Tabela 32.
Koszt podania leków stosowanych w III linii leczenia

Technologia medyczna	Średni koszt podania (PLN)	Błąd standardowy* (PLN)	Źródło/uzasadnienie
5FU	520,00	52,00	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie
IRI	208,00	20,80	Średni koszt świadczeń: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (364 PLN), porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (156 PLN) oraz porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (104 PLN)
DOC	208,00	20,80	Średni koszt świadczeń: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (364 PLN), porada ambulatoryjna związana z

Technologia medyczna	Średni koszt podania (PLN)	Błąd standardowy* (PLN)	Źródło/uzasadnienie
			chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (156 PLN) oraz porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (104 PLN)
PAK	208,00	20,80	Średni koszt świadczeń: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (364 PLN), porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (156 PLN) oraz porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (104 PLN)
CPT	520,00	52,00	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie
FOLFIRI	520,00	52,00	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie

*przyjęto, że błąd standardowy wynosi 10% kosztu podania

8.6. Koszty BSC

W skład BSC stosowanego u chorych z gruczolakorakami żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego wchodzi szeroki zakres procedur medycznych, stosowanych w leczeniu krwawień, powikłań zakrzepowo- zatorowych, bólu, nudności, wymiotów i innych objawów [32]. Przyjęto, że chorzy w każdym ramieniu stosują BSC. Przed progresją choroby BSC jest stosowane samodzielnie lub wspólnie z aktywnym leczeniem (RAM+PAK lub PAK). Po progresji choroby BSC jest stosowane samodzielnie lub wspólnie z aktywnym leczeniem (III linia chemioterapii). W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym tylko 50% chorych w ramieniu aktywnych komparatorów stosuje BSC przed i po progresji.

Na podstawie badania *REGARD* zidentyfikowano następujące komponenty BSC w ramieniu BSC + placebo: leczenie bólu, wsparcie psychiczne, leczenie przeciwwzparciowe, antybiotyki, leczenie przeciwgrzybiczne, przeciwwirusowe, przetaczanie preparatów krwi,

chirurgia paliatywna, podawanie czynników wzrostu, leczenie w hospicjum, radioterapia i leczenie żywieniowe. W analizie uwzględniono tylko te komponenty, które zastosowane były u co najmniej 10% chorych w badaniu. W tabeli poniżej przedstawiono składniki BSC na podstawie badania *REGARD*:

Tabela 33.
Składniki BSC

Komponent BSC	Zasoby	BSC + aktywna terapia	Tylko BSC	Uwzględnione w analizie	Uwagi
Leczenie przeciwbólowe	Opioidy	49,6%	57,8%	Tak	<i>Morfina stanowi najczęściej stosowany lek przeciwbólowy w badaniu REGARD</i>
	Inne analgetyki	10,8%	15,6%	Nie	<i>Niski koszt w porównaniu do opioidów</i>
	opieka psychologa	26,1%	17,8%	Nie	<i>Koszt uwzględniony w ramach kategorii wsparcie psychiczne</i>
Wsparcie psychiczne	b.d.	25,2%	17,8%	Tak	<i>Uwzględniono terapię behawioralną</i>
Leczenie przeciwzaparciowe	b.d.	38,7%	36,7%	Nie	<i>Koszt wliczony w leczenie działań niepożądanych</i>
Antybiotyki	b.d.	9,0%	16,7%	Nie	<i>Koszt wliczony w leczenie działań niepożądanych</i>
Transfuzje	Przetoczenie czerwonych krwinek	18,9%	21,1%	Tak	-
Chirurgia paliatywna	Różne zabiegi	7,2%	13,3%	Nie	<i>Odsetki pacjentów z poszczególnymi zabiegami znajdują się w przedziale 0-5%</i>
Leczenie hospicyjne	b.d.	43,2%	40,0%	Nie	<i>Koszt wliczony w opiekę w terminalnej fazie choroby nowotworowej</i>
Leczenie żywieniowe	Żywnie pozajelitowe	17,1%	25,6%	Tak	-
	Diety podawane	21,6%	14,4%	Nie	<i>Niski koszt w</i>

Komponent BSC	Zasoby	BSC + aktywna terapia	Tylko BSC	Uwzględnione w analizie	Uwagi
	doustnie				porównaniu z żywieniem pozajelitowym

Na podstawie tabeli powyżej można wyszczególnić następujące komponenty BSC:

- ⊕ leczenie bólu:
 - ⊕ morfina;
- ⊕ wsparcie psychiczne:
 - ⊕ terapia behawioralna;
- ⊕ transfuzje:
 - ⊕ przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych;
- ⊕ leczenie żywieniowe:
 - ⊕ żywienie pozajelitowe.

Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytanie dotyczące stosowanych leków i procedur medycznych wchodzących w skład BSC stwierdzono, że terapia behawioralna nie jest stosowana w Polsce, natomiast znacznie częściej stosuje się radioterapię.

Odsetki chorych stosujących poszczególne terapie oszacowano na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zużycia technologii wchodzących w skład BSC.

Tabela 34.
Zużycie technologii medycznych w ramach BSC

Technologia medyczna	Odsetek chorych stosujących technologię	Błąd standardowy	Częstość na tydzień	Stopa na tydzień
Radioterapia	8,11%	0,81%	0,23	0,02
Transfuzja krwi	17,50%	11,56%	3,00	0,53
Leczenie żywieniowe	9,04%	9,98%	7,00	0,63
Morfina ⁶	57,75%	31,72%	7,00	4,04

⁶ W analizie uwzględniono przeciętny koszt leków przeciwbólowych opisany w załączniku 17.2.1

Tabela 35.
Koszty BSC

Technologia medyczna	Koszt przeciętny (PLN)	Błąd standardowy (PLN)*
Koszt na miesiąc		
Radioterapia	2860,00	286,00*
Transfuzja krwi	945,67	178,00
Koszt na dzień		
Leczenie żywieniowe	208,00	20,8*
Morfina (perspektywa płatnika publicznego)	6,49	3,03
Morfina (perspektywa wspólna)	7,29	3,27

*przyjęto że błąd standardowy wynosi 10% kosztu podania

Szczegółowy opis wyznaczenia kosztu poszczególnych składników BSC przedstawiono w załączniku 16.1.

8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, zarówno wynikające ze stosowanego leczenia jak i związane z chorobą. Zdarzenia te mają wpływ zarówno na koszty leczenia jak i jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania *RAINBOW* (dla RAM+PAK) oraz badania *REGARD* (dla BSC). Uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych, dla których następnie określono koszt leczenia i wpływ na jakość życia. Zdarzenia niepożądane o nieistotnym wpływie na koszty i jakość życia zostały wykluczone z analizy.

Należy zaznaczyć, że wszystkie zdarzenia niepożądane dotyczące hemoglobiny zostały wzięte pod uwagę wspólnie jako anemia, natomiast zmniejszenie łaknienia została uwzględniona w ramach anoreksji.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych uwzględnioną w analizie:

Tabela 36.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	RAM+PAK	PAK	BSC
Ból brzucha	5,50%	3,34%	2,61%
Anemia	9,17%	10,33%	7,83%
Utrata krwi	3,36%	1,22%	1,74%
Neutropenia	40,67%	18,84%	0,01%*
Infekcje	0,00%	0,01%*	0,01%*
Gorączka neutropeniczna	3,06%	1,52%	0,01%*
Ból	0,92%	0,30%	0,01%*
Anoreksja	3,06%	3,95%	3,48%
Hiponatremia	0,92%	0,01%*	0,87%
Nadciśnienie	14,07%	2,43%	2,61%
Zmęczenie	7,03%	3,95%	8,70%

W tabeli poniżej przedstawiono oczekiwany koszt poszczególnych zdarzeń niepożądanych:

Tabela 37.
Koszt zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Źródło
	Koszt (PLN)	Błąd standardowy	Koszt (PLN)	Błąd standardowy	
Ból brzucha	197,66	92,33	221,815	99,393	Przyjęto taki sam koszt jak koszt bólu
Anemia	4589,95	489,55	4589,946	489,553	Załącznik 16.3.2
Utrata krwi	4589,95	489,55	4589,946	489,553	Przyjęto taki sam koszt jak koszt anemii
Neutropenia	2454,33	93,24	2480,368	103,790	Załącznik 16.3.3
Infekcje	45,68	13,84	106,664	33,040	Załącznik 0
Gorączka neutropeniczna	5149,10	27,48	5149,096	27,481	Załącznik 16.3.4
Ból	197,66	92,33	197,663	92,327	Załącznik 16.3.1
Anoreksja	2571,68	6,53	2571,683	6,529	Załącznik 16.3.5
Hiponatremia	1446,93	4,94	1446,928	4,940	Załącznik 16.3.8
Nadciśnienie	1457,24	0,55	1457,238	0,545	Załącznik 16.3.9
Zmęczenie	0,00	0,00	0,000	0,000	Przyjęto, że leczenie zmęczenia nie generuje

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Źródło
	Koszt (PLN)	Błąd standardowy	Koszt (PLN)	Błąd standardowy	
					kosztów [50]

Sposób wyceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych opisano szczegółowo w załączniku 16.3.

8.8. Koszty monitorowania oraz koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej

Zgodnie z wytycznymi *NCCN 2015 (Gastric Cancer)* wszyscy chorzy powinni być systematycznie obserwowani co 3-6 miesięcy przez ok 1-2 lata i co 6 do 12 miesięcy przez 3-5 lat [32]. Zgodnie z wytycznymi *PTOK 2013* nie ustalono optymalnego schematu nadzoru po leczeniu. Zwykle zaleca się wizyty kontrolne co 3-6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a później raz w roku. Badania obrazowe, endoskopię oraz badania krwi wykonuje się w zależności od symptomatologii. Należy jednak zwrócić uwagę, że czas oczekiwany przeżycia całkowitego w analizowanym problemie zdrowotnym nie przekracza 12 miesięcy w związku z powyższym częstość monitorowania podana w wytycznych wydaje się być niewystarczająca. Z tekstu wytycznych można wnioskować, że zalecenia te dotyczą chorych, u których doszło do remisji lub chirurgicznego usunięcia guza, a zatem we wcześniejszym stadium choroby nowotworowej.

Częstość monitorowania chorych stosujących RAM+PAK oraz PAK przed progresją choroby uwzględniono na podstawie projektu *Programu lekowego* [40]. W ramach monitorowania uwzględniono tomografię komputerową, badanie krwi, czynności nerek oraz czynności wątroby. W przypadku chorych stosujących BSC przed progresją choroby przyjęto, że badania te nie są stosowane. Ponadto uwzględniono, że wszyscy chorzy odbywają jedną konsultację lekarską na 3 tygodnie.

Po progresji choroby uwzględniono, że u chorych otrzymujących chemioterapię ██████████ badania krwi, czynności nerek oraz czynności wątroby będą wykonywane raz w cyklu, oraz badania obrazowe raz na rok (w przybliżeniu raz na 0,08 cykli, przy założeniu przeciętnej długości cyklu wynoszącej 4

tygodnie). Ogółem intensywność monitorowania w stosunku do projektu programu lekowego jest mniejsza co jest założeniem konserwatywnym. W przypadku chorych stosujących BSC przed progresją choroby przyjęto, że wymienione powyżej badania te nie są stosowane. Ponadto uwzględniono, że wszyscy chorzy odbywają jedną konsultację lekarską na 6 tygodni.

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte częstotliwości monitorowania bazują w znacznej mierze na propozycjach zawartych w projekcie *Programu lekowego*. Jednakże biorąc pod uwagę toksyczność chemioterapii, zaawansowany stan chorych, oraz brak wskazania w wytycznych optymalnego schematu monitorowania chorych w tym stanie, należy uznać, że przyjęte założenia stanowią najlepsze możliwe odzwierciedlenie praktyki klinicznej w modelu. Jednocześnie zwraca się uwagę, na niepewność wynikającą z braku precyzyjnych danych.

W tabeli poniżej przedstawiono zużycie technologii medycznych na chorego w celu diagnostyki i monitorowania:

Tabela 38.
Monitorowanie chorych

Badania	Przed progresją choroby			Po progresji choroby		
	Odsetek chorych	Częstość	Źródło	Odsetek chorych	Częstość	Źródło
Tomografia komputerowa	100%	0,5 na cykl	Projekt programu lekowego	100%	0,08 na cykl	Założenia na podstawie projektu Programu lekowego
Badanie krwi	100%	3 na cykl		26,33%	1 na cykl	
Badanie czynności nerek	100%	1 na cykl		26,33%	1 na cykl	
Badanie czynności wątroby	100%	3 na cykl		26,33%	1 na cykl	
Konsultacje lekarskie (w trakcie leczenia)	100%	0,33 na tydzień	Założenia na podstawie PTOK 2013	100%	0,17 na tydzień	Założenia na podstawie PTOK 2013
Konsultacje lekarskie (po zakończeniu leczenia)	100%	0,33 na tydzień		100%	0,17 na tydzień	
Opieka w terminalnej fazie choroby nowotworowej	n.d.	n.d.	n.d.	100%	Jednorazowy koszt na końcu życia	Założenie

W tabeli poniżej przedstawiono koszty poszczególnych badań oraz opieki w terminalnej fazie choroby nowotworowej.

Tabela 39.
Koszt monitorowania i terminalnej fazy choroby nowotworowej

Badania	Koszt (PLN)	Błąd standardowy (PLN)	Źródło
Tomografia komputerowa	483,79	28,93	Zarządzenie NFZ 79/2014/DSOZ [71]
Morfologia krwi	35,21	n.d.	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [70]
Badanie czynności nerek	70,45	n.d.	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [70]
Badanie czynności wątroby	70,45	n.d.	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [70]
Konsultacje lekarskie (w trakcie leczenia)	104	n.d.	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [70]
Konsultacje lekarskie (po zakończeniu leczenia)	104	n.d.	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [70]
Opieka w terminalnej fazie choroby nowotworowej	3 372,35	76,71	Zarządzenie NFZ 73/2013/DSOZ [67]

Szczegółowy opis wyceny kosztów przedstawionych w tabeli powyżej przedstawiono w załączniku 16.4.

8.9. Koszt hospitalizacji

W badaniu *RAINBOW* dane dotyczące hospitalizacji były zbierane w trakcie leczenia oraz do 30 dni po zakończeniu leczenia. Dane te zostały wykorzystane do oszacowania długości hospitalizacji chorych (wyrażonej w dniach) oraz częstości hospitalizacji. Uwzględniono koszt hospitalizacji wynoszący 520 za osobodzień, zgodny z wyceną świadczenia 5.08.05.0000171 *hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie* na podstawie Zarządzenia NFZ 80/2014/DGL [70].

8.9.1. Długość hospitalizacji

Średnią długość hospitalizacji oszacowano na podstawie danych z *RAINBOW* (dla RAM + PAK i PAK) i *REGARD* (dla BSC) dla populacji do oceny bezpieczeństwa tj. chorych, którzy

otrzymali co najmniej jedną dawkę RAM, PAK lub placebo [16]. W modelu wprowadzono możliwość wykorzystania danych o długości pobytu w oddziale szpitalnym w następujących wariantach: dla wszystkich chorych; tylko dla chorych z Regionu 1; dla poszczególnych technologii medycznych; dla poszczególnych technologii medycznych tylko dla chorych z Regionu 1. W niniejszej analizie uwzględniono dane z Regionu 1 dla RAM+PAK, PAK i BSC.

Tabela 40.
Długość hospitalizacji

Grupa	Średnia długość pobytu	SD	Źródło
Wszyscy pacjenci	16,40	1,02	RAINBOW
Region 1	15,20	1,12	
RAM + PAK			
Wszyscy pacjenci	14,60	1,20	RAINBOW
Region 1	15,20	1,62	
PAK			
Wszyscy pacjenci	18,20	1,68	RAINBOW
Region 1	15,10	1,53	
BSC			
Wszyscy pacjenci	10,40	6,79	REGARD
Region 1	11,80	7,02	

Region 1 obejmuje Australię, Europę, Izrael i Stany Zjednoczone.

8.9.2. Częstość hospitalizacji

W modelu globalnym uwzględniono koszt wynikający z hospitalizacji chorych. Częstość hospitalizacji została wyliczona na podstawie danych z badań RAINBOW i REGARD. Modele regresji (Poissona i nieujemny dwumianowy) zostały dopasowane do danych przed progresją choroby. Pomimo dużej liczby zerowych obserwacji w obu ramionach, nie rozważano modeli zmiennej licznikowej, przyjmującej dużą liczbę zer (ang. *zero-inflated models*), ponieważ wszyscy pacjenci byli narażeni na ryzyko hospitalizacji.

Dla każdego rozkładu porównano modele z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia następujących zmiennych: technologia medyczna, Region 1. W celu zapewnienia najlepszego dopasowania rozkładu przeprowadzono testy zgodności Chi-kwadrat dla każdego modelu.

Wyniki testów dla modeli Poissona i ujemnych dwumianowych wykazały słabe dopasowanie do danych. Jednak stosunek wariancji do średniej z próby okazał się większy od 1 (wariancja większa od średniej) oraz statystycznie istotnie różny od zera co oznacza, że dane charakteryzują się nadmiernym rozproszeniem. W związku z tym uznano, że ujemny model dwumianowy prawdopodobnie może być bardziej odpowiedni od modelu Poissona. Słabe dopasowanie modelu jest wynikiem dużej ilości danych zerowych.

W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz obejmujący wyznaczenie częstości hospitalizacji za pomocą modelu Poissona.

W celu najlepszego dopasowania modelu parametrycznego do danych porównano ujemne modele dwumianowe z różnymi zmiennymi objaśniającymi. W modelu z jedną dodatkową zmienną: leczenie, zmienna ta była istotna statystycznie (p-wartość=0,025), natomiast w modelu z dwoma dodatkowymi zmiennymi: leczeniem i regionem obie okazały się istotne statystycznie (odpowiednio p-wartość = 0,018 i p-wartość < 0,001). Statystyki AIC i BIC dla tych modeli są mniejsze w przypadku modeli z dwoma dodatkowymi zmiennymi (tylko leczenie: AIC = 1352,4 i BIC = 1365,9; leczenie i Region 1: AIC = 1341,7 i BIC = 1359,6). Biorąc pod uwagę poprawę względnego dopasowania i istotności Regionu 1, ujemny model dwumianowy ze zmiennymi: leczenie i Region 1 został uwzględniony w analizie wrażliwości. Z uwagi na ograniczony czas obserwacji po przerwaniu leczenia, nie było możliwe oszacowanie wpływu progresji na częstość hospitalizacji. Dane ECOG wykorzystano do zbadania czy wcześniej punkt odcięcia (x dni przed progresją) może być użyty do stratyfikacji danych hospitalizacji. Na podstawie analizy eksploracyjnej nie zidentyfikowano okresu pogorszenia ECOG w stosunku do stanu przed progresją choroby, w związku z czym wpływ progresji nie był dalej badany.

Ze względu na brak wystarczających danych po progresji przyjęto, że częstość hospitalizacji po progresji jest dwukrotnie większa.

Tabela 41.
Prawdopodobieństwo hospitalizacji

Grupa	Prawdopodobieństwo na tydzień	
	PFS	PPS
RAM+PAC	0,031	0,061
PAC*	0,047	0,093
BSC	0,049	0,095

*Dołączy wszystkich aktywnych komparatorów

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMIT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTM [1]
Horyzont analizy	dożywni	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [45]
Rozkład PFS	Rozkład Weibulla	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
	Jednowymiarowy (nie uwzględniający wejściowych charakterystyk populacji)	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
Modelowanie OS	Dane KM w czasie obserwacji, ekstrapolacja po zakończeniu obserwacji	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
Początek ekstrapolacji	22,14 miesięcy	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
Koniec ekstrapolacji (czas, w którym OS wynosi 0,1%)	53,49 miesięcy	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
Rozkład TOT	Log-normalny	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
Odsetek czasu w PPS w trakcie leczenia	50%	Założenie
Masa ciała i powierzchnia ciała	Tabela 2	RAINBOW (Wilke 2014 [64])
RDI	Tabela 23, Tabela 28	RAINBOW (Wilke 2014 [64])
Częstość hospitalizacji	Tabela 41	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
Długość hospitalizacji	Tabela 40	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
Komparatory	RAM+PAK, PAK, BSC	Analiza problemu decyzyjnego [20]

Źródło: opracowanie własne

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz liczbę lat życia (LY). W poniższej tabeli przedstawiono wartości QALY oraz LY otrzymane z modelu:

Tabela 43.
Wartości QALY oraz LY generowane przez model

Interwencja	LY	QALY
BSC	0,4524	0,2851
PAK	0,8122	0,5214
RAM+PAK	0,9364	0,6180

Dodatkowo, na podstawie modelu wyznaczono PFS, OS i czas leczenia (TOT). Wyniki te nie były bezpośrednio wykorzystane do wyznaczenia wskaźnika ICUR. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników klinicznych z modelu. Wartości nie są zdyskontowane.

Tabela 44.
Wartości OS, PFS i TOT generowane przez model

Interwencja	PFS		OS		TOT
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia
RAM+PAK	6,00	4,14	11,63	9,43	■
PAK	3,93	2,76	10,07	8,05	■
BSC	1,85	1,15	5,60	4,60	■

10.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabelach poniżej przedstawiono koszty całkowite związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, wartości kosztów inkrementalnych, inkrementalnych wartości QALY i LY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli w wersji z uwzględnieniem RSS. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY. Dodatkowo przedstawiono inkrementalny współczynnik

kosztów-efektywności (ICER) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości LY.

Tabela 45.

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego w wersji z uwzględnieniem RSS w porównaniu RAM + PAK z BSC

Interwencja	Koszt (PLN)	LY	QALY	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LY)
RAM+PAK	█	0,94	0,62	–	–
BSC	38 076	0,45	0,29	–	–
RAM+PAK vs BSC	█	█	█	█	█

Tabela 46.

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego w wersji z uwzględnieniem RSS w porównaniu RAM + PAK z PAK

Interwencja	Koszt (PLN)	LYs	QALY	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LY)
RAM+PAK	█	0,94	0,62	–	–
PAK	73 909	0,81	0,52	–	–
RAM+PAK vs PAK	█	█	█	█	█

Zastosowanie u chorych RAM+PAK wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,33 i 0,1 roku życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z odpowiednio BSC i PAK). Ponadto, koszt zastosowania RAM+PAK jest wyższy niż koszt obu komparatorów w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS. Współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS dla porównania RAM+PAK z BSC przyjmuje wartość █

█. Wnioskowanie dla porównania RAM+PAK z PAK jest analogiczne.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty całkowite związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, wartości kosztów inkrementalnych, inkrementalnych wartości

QALY i LY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli w wersji bez uwzględnienia RSS.

Tabela 47.

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez uwzględnienia RSS w porównaniu RAM + PAK z BSC

Interwencja	Koszt (PLN)	LY	QALY	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LY)
RAM+PAK	█	0,94	0,62	–	–
BSC	38 076	0,45	0,29	–	–
RAM+PAK vs PAK	█	█	█	█	█

Tabela 48.

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez uwzględnienia RSS w porównaniu RAM + PAK z PAK

Interwencja	Koszt (PLN)	LYs	QALY	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LY)
RAM+PAK	█	0,94	0,62	–	–
PAK	73 909	0,81	0,52	–	–
RAM+PAK vs PAK	█	█	█	█	█

Zastosowanie u chorych RAM+PAK wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,33 i 0,1 roku życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z odpowiednio BSC i PAK). Ponadto, koszt zastosowania RAM+PAK jest wyższy niż koszt obu komparatorów w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariancie bez RSS. Współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariancie z RSS dla porównania RAM+PAK z BSC przyjmuje wartość █

█. Wnioskowanie dla porównania RAM+PAK z PAK jest analogiczne.

10.1.1. Perspektywa wspólna

W tabelach poniżej przedstawiono koszty całkowite związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, wartości kosztów inkrementalnych, inkrementalnych wartości

QALY i LY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli w wersji z uwzględnieniem RSS. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY. Dodatkowo przedstawiono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości LY.

Tabela 49.
Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej w wersji z uwzględnieniem RSS w porównaniu RAM + PAK z BSC

Interwencja	Koszt (PLN)	LY	QALY	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LY)
RAM+PAK	██████████	0,94	0,62	--	--
BSC	PLN 38 173	0,45	0,29	--	--
RAM+PAK vs BSC	██████████	████	████	██████████	██████████

Tabela 50.
Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej w wersji z uwzględnieniem RSS w porównaniu RAM + PAK z PAK

Interwencja	Koszt (PLN)	LYs	QALY	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LY)
RAM+PAK	██████████	0,94	0,62	–	–
PAK	PLN 74 083	0,81	0,52	–	–
RAM+PAK vs PAK	██████████	████	████	██████████	██████████

Zastosowanie u chorych RAM+PAK wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,33 i 0,1 roku życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z odpowiednio BSC i PAK). Ponadto, koszt zastosowania RAM+PAK jest wyższy niż koszt obu komparatorów w perspektywie wspólnej oraz w wariancie z RSS. Współczynnik ICUR w perspektywie wspólnej oraz w wariancie z RSS dla porównania RAM+PAK z BSC przyjmuje wartość ██████████. Wnioskowanie dla porównania RAM+PAK z PAK jest analogiczne.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty całkowite związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, wartości kosztów inkrementalnych, inkrementalnych wartości QALY i LY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli w wersji bez uwzględnienia RSS.

Tabela 51.
Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej w wersji bez uwzględnienia RSS w porównaniu RAM + PAK z BSC

Interwencja	Koszt (PLN)	LY	QALY	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LY)
RAM+PAK	████████	0,94	0,62	--	--
BSC	38 173	0,45	0,29	--	--
RAM+PAK vs PAK	████████	████	████	████████	████████

Tabela 52.
Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej w wersji bez uwzględnienia RSS w porównaniu RAM + PAK z PAK

Interwencja	Koszt (PLN)	LYs	QALY	ICUR (PLN/QALY)	ICER (PLN/LY)
RAM+PAK	████████	0,94	0,62	--	--
PAK	74 083	0,81	0,52	--	--
RAM+PAK vs PAK	████████	████	████	████████	████████

Zastosowanie u chorych RAM+PAK wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,33 i 0,1 roku życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z odpowiednio BSC i PAK). Ponadto, koszt zastosowania RAM+PAK jest wyższy niż koszt obu komparatorów w perspektywie wspólnej oraz w wariancie z RSS. Współczynnik ICUR w perspektywie wspólnej oraz w wariancie bez RSS dla porównania RAM+PAK z BSC przyjmuje wartość ██████████. Wnioskowanie dla porównania RAM+PAK z PAK jest analogiczne.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (ang. *life years*, LY), QALY oraz PFS został określony poprzez wyniki generowane dla tych parametrów z użyciem różnych sposobów modelowania krzywych OS i PFS.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 53.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania RAM+PAK vs PAK i BSC w perspektywie płatnika publicznego

Parameter	RAM+PAK		PAK		BSC	
	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)
Wersja z RSS						
QALY	0,6180	0,53	0,5214	0,40	0,2851	0,25
		0,72		0,58		0,30
LY	0,9364	0,79	0,8122	0,60	0,4524	0,39
		1,11		0,91		0,47
Koszt całkowity (PLN)	████████	████████	73 909	54 846	38 076	27 075
		████████		82 614		42 606
Wersja bez RSS						
QALY	0,6180	0,53	0,5214	0,40	0,2851	0,25
		0,72		0,58		0,30
LY	0,9364	0,79	0,8122	0,60	0,4524	0,39
		1,11		0,91		0,47
Koszt całkowity (PLN)	████████	████████	73 909	54 846	38 076	27 075
		████████		82 614		42 606

Zródło: opracowanie własne

Tabela 54.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania RAM+PAK vs PAK i BSC w perspektywie wspólnej

Parameter	RAM+PAK		PAK		BSC	
	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)
Wersja z RSS						
QALY	0,6180	0,53	0,5214	0,40	0,2851	0,25

Parameter	RAM+PAK		PAK		BSC	
	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)	Wartość z analizy podstawowej	Zakres zmienności (min; max)
		0,72		0,58		0,30
LY	0,9364	0,79	0,8122	0,60	0,4524	0,39
		1,11		0,91		0,47
Koszt całkowity (PLN)	██████	██████	74 083	54 972	38 173	27 172
		██████		82 811		42 703
Wersja bez RSS						
QALY	0,6180	0,53	0,5214	0,40	0,2851	0,25
		0,72		0,58		0,30
LY	0,9364	0,79	0,8122	0,60	0,4524	0,39
		1,11		0,91		0,47
Koszt całkowity (PLN)	██████	██████	74 083	54 972	38 173	27 172
		██████		82 811		42 703

Źródło: opracowanie własne

11. Analiza wrażliwości

11.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Określone w wytycznych dot. metod danego kraju	Wytyczne AOTM [1]
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		
Parametryczna wejściowa funkcja PFS	Log-normalny, wielowymiarowy	Założenia strukturalne: funkcje log-logistyczna i log-normalna miały najlepsze dopasowanie do badanych danych. Wielowymiarowe modele uwzględniają charakterystyki wejściowe chorych w celu uwzględnienia czynników potencjalnie wpływających na efekty leczenia.	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
	Weibulla, wielowymiarowy		
	Log-logistyczny, wielowymiarowy		
	Log-logistyczny, jednowymiarowy		
Podejścia do modelowania OS	Weibulla, wielowymiarowy	Założenia strukturalne: użyte modele mają najlepsze dopasowanie dla obu ramion, regulowane (wielowymiarowe) i nieregulowane (jednowymiarowe) dla parametrów wyjściowych.	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
	Log-logistyczny, wielowymiarowy		
	Weibulla, jednowymiarowy		
	Log-logistyczny, jednowymiarowy		
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T1 (czas ekstrapolacji)	21.39 miesiące (ostatnie zdarzenie w ramieniu RAM+PAL)	Założenia strukturalne: pierwszy scenariusz jest oparty na ramieniu RAM+PAK; drugi i trzeci scenariusz są dobrane tak, aby pokryć koniec okresu obserwacji w badaniu.	Model centralny dostarczony przez Zamawiającego [16]
	22.14 + 2 miesiące		
	22.14 – 2 miesiące		

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T2 (czas w którym przeżycie wynosi 0.1%)	48.68 miesięcy (predykcja Weibulla dla ramienia RAM+PAC)	Założenia strukturalne: predykcja oparta na alternatywnym ramieniu używając rozkładu Weibulla.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
ToT wyjściowa funkcja ryzyka	Log-logistyczna	Założenia strukturalne: funkcja log-logistyczna zapewnia drugie najlepsze dopasowanie.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
Źródło efektu leczenia dla PAC	<i>RAINBOW</i>	Badanie wpływu modelowania relatywnego efektu leczenia dla PAK na podstawie danych z badania <i>RAINBOW</i> .	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
Proporcja czasu w PPS przeznaczzonego na leczenie	25%	Badanie założenia, że chorzy są leczeni przez 50% czasu w PPS.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
	75%		
Wyjściowe modele parametryczne PFS, OS oraz porównanie pośrednie	Nieskorygowany log-logistyczny model dla PFS, KM z ekstrapolacją dla OS i oraz HR z badania <i>RAINBOW</i> dla porównania RAM+PAK vs PAK	Testowanie wykorzystania najlepiej dopasowanych rozkładów do danych jednostkowych <i>RAINBOW</i> oraz HR z badania <i>RAINBOW</i> (zamiast metaanalizy sieciowej)	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
RDI	Wyłączony	Badanie założenia, że wszyscy chorzy dostają planowaną dawkę.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
Źródło danych dla powierzchni i masy ciała	<i>RAINBOW</i> dla wszystkich pacjentów	W analizie podstawowej uwzględniono dane z Regionu 1 (Australia, Europa, Izrael, Stany Zjednoczone); zbadanie wpływu włączenia BSA oraz masy ciała z innych regionów.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
BSC przyjęty przez	50% pacjentów na stosujących aktywny komparator (tj. PAK)	Ocena wpływu założenia, że wszyscy pacjenci otrzymują BSC oprócz aktywnego leczenia.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Częstość hospitalizacji	Ujemny model dwumianowy dostosowany do leczenia i regionu	Ocena niepewności strukturalnej przy użyciu ujemnego rozkładu dwumianowego.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
Częstość hospitalizacji	Częstość hospitalizacji stratyfikowana tylko przez leczenie rozpatrywanymi technologiami medycznymi	Badanie scenariusza, w którym częstość hospitalizacji jest nieskorygowana w regionie oraz przyjęcie, że jest taka sama między regionami dla pacjentów otrzymujących RAM+PAC lub aktywną monoterapię.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
Częstość hospitalizacji	Model Poissona skorygowany dla leczenia i regionu	Ocena niepewności strukturalnej przy użyciu modelu Poissona dla częstości hospitalizacji	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
Populacja używana do kalkulacji długości pobytu w szpitalu	Wszyscy pacjenci	Zbadanie wpływu założenia, że długość pobytu nie zależy od leczenia i regionu.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
Relatywne ryzyko hospitalizacji po progresji	1.0	Badanie założenia, że wskaźnik hospitalizacji po progresji jest dwukrotnie większy niż przed progresją.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
	3.0		
Koszt hospitalizacji	Usunięcie kosztów hospitalizacji dla zdarzeń niepożądanych dla wszystkich terapii leczenia	Badanie wpływu potencjalnego podwójnego liczenia kosztów hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi podczas modelowania zdarzeń niepożądanych oraz kosztów hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
Koszty opieki terminalnej	Naliczone dla 50% pacjentów	Ocena wpływu założenia, że wszyscy pacjenci umierają w szpitalu.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
Wzrost użyteczności w odpowiedzi na leczenie	Uwzględnione dla wszystkich komparatorów	Ocena wpływu wzrostu użyteczności dla wszystkich respondentów otrzymujących aktywne leczenie.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Użyteczności w stanach zdrowia uwzględnionych w analizie	Scenariusz 1: przed progresją – 0,815, po progresji – 0,6.	Badanie skutków wykorzystania alternatywnych wartości użytkowych bazując na modelu <i>Shiroiwa 2011</i> .	<i>Shiroiwa 2011</i> [46]
	Scenariusz 2: przed progresją – 0,797, po progresji – 0,577.		
Instrument podziału ryzyka i perspektywy	Perspektywa płatnika publicznego + RRS	Ocena wpływu zmniejszenia kosztów RAM.	<i>Model centralny</i> dostarczony przez Zamawiającego [16]
	Perspektywa wspólna + RSS		
	Perspektywa wspólna + cena zbytu netto + 8% VAT + 5% marża hurtowa		

Źródło: opracowanie własne

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 56.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RAM+PAK vs PAK w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Wariant podstawowy	Nie dotyczy	██████	73 909	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████
Stopa dyskonta (koszty, wyniki zdrowotne)	0,05, 0,05	██████	73 909	38 076	0,9270	0,8052	0,4503	0,6121	0,5171	0,2838	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████
	0,0	██████	75 993	38 655	0,9595	0,8293	0,4574	0,6327	0,5320	0,2881	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████
	0,05, 0	██████	73 909	38 076	0,9595	0,8293	0,4574	0,6327	0,5320	0,2881	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████
Parametryczna wejściowa funkcja PFS	Log-normalny, wielowymiarowy	██████	74 138	37 621	0,9364	0,8122	0,4524	0,6172	0,5191	0,2862	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████
	Weibulla, wielowymiarowy	██████	74 032	38 003	0,9364	0,8122	0,4524	0,6158	0,5207	0,2853	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████
	Log-logistyczny, wielowymiarowy	██████	73 893	37 495	0,9364	0,8122	0,4524	0,6203	0,5206	0,2870	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	Log-normalny, jednowymiarowy		73 706	37 486	0,9364	0,8122	0,4524	0,6214	0,5214	0,2868				
	Log-logistyczny, jednowymiarowy		73 534	37 392	0,9364	0,8122	0,4524	0,6236	0,5225	0,2875				
Podejście do modelowania OS	Parametryczny model Weibulla, wielowymiarowy		64 164	34 878	0,8012	0,7065	0,4149	0,5387	0,4594	0,2631				
	Parametryczny model Log-logistyczny, wielowymiarowy		64 992	33 315	0,8570	0,7154	0,3966	0,5715	0,4646	0,2523				
	Parametryczny model Weibulla, jednowymiarowy		74 318	37 901	0,9397	0,8166	0,4504	0,6200	0,5241	0,2839				
	Parametryczny model Log-logistyczny, jednowymiarowy		82 614	38 154	1,1056	0,9058	0,4533	0,7174	0,5764	0,2856				
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T1 (czas ekstrapolacji)	21.39 miesięcy (ostatnie zdarzenie w ramieniu RAM+PAK)		73 581	38 069	0,9305	0,8086	0,4523	0,6146	0,5194	0,2850				

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	22.14 + 2 miesiące	██████	74 718	38 094	0,9505	0,8210	0,4526	0,6263	0,5266	0,2852	██████	██████	██████	██████
	22.14 - 2 miesiące	██████	74 234	38 089	0,9419	0,8157	0,4525	0,6213	0,5235	0,2851	██████	██████	██████	██████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T2 (czas w którym przeżycie wynosi 0.1%)	48.68 miesięcy (predykcja Weibulla dla ramienia RAM+PAK)	██████	73 534	38 072	0,9281	0,8081	0,4523	0,6132	0,5191	0,2850	██████	██████	██████	██████
ToT wyjściowa funkcja ryzyka	Log-logistyczna	██████	74 019	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
Źródło efektu leczenia dla PAC	RAINBOW	██████	75 488	38 076	0,9364	0,8279	0,4524	0,6180	0,5298	0,2851	██████	██████	██████	██████
Wyjściowe modele parametryczne PFS, OS oraz porównanie pośrednie	Nieskorygowany log-logistyczny model dla PFS, KM z ekstrapolacją dla OS i RAINBOW IPD źródła efektów leczenia PAC	██████	74 569	37 392	0,9364	0,8279	0,4524	0,6236	0,5339	0,2875	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
RDI	Wyłączony	████████	74 152	38 103	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Źródło danych dla powierzchni i masy ciała	RAINBOW dla wszystkich pacjentów	████████	73 806	38 058	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
BSC przyjęty przez	50% pacjentów na komparatorze	████████	59 039	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Częstość hospitalizacji	Model Poissona skorygowany dla leczenia i regionu	████████	69 302	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
	Częstość hospitalizacji stratyfikowana tylko przez leczenie	████████	67 890	39 590	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
	Ujemny model dwumianowy dostosowany do leczenia i regionu	████████	72 234	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Populacja używana do długości pobytu w szpitalu	Wszyscy pacjenci	████████	76 038	42 606	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Relatywne ryzyko hospitalizacji po progresji	1,0	████	64 815	33 506	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
	3,0	████	82 572	42 422	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
Koszt hospitalizacji	Usunięcie kosztów hospitalizacji dla zdarzeń niepożądanych dla wszystkich terapii leczenia	████	55 539	27 075	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
Część czasu leczenia po progresji	25%	████	69 600	35 410	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
	75%	████	78 218	40 742	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
Koszty opieki terminalnej	Naliczone dla 50% pacjentów	████	72 288	36 426	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
Modele podgrup*	Region 1, skorygowany	████	54 846	32 541	0,7918	0,6046	0,3870	0,5292	0,3977	0,2464	████	████	████	████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Region 1, nieskorygowany	Region 1, nieskorygowany	████	61 656	32 996	0,8550	0,6774	0,3904	0,5667	0,4400	0,2477	████	████	████	████
	Spadek masy ciała, skorygowany	████	60 308	36 250	0,8354	0,6641	0,4328	0,5577	0,4346	0,2742	████	████	████	████
	Spadek masy ciała, nieskorygowany	████	78 740	39 707	0,9840	0,8678	0,4739	0,6487	0,5559	0,2986	████	████	████	████
Wzrost użyteczności w odpowiedzi na leczenie	Uwzględnione dla wszystkich komparatorów	████	73 909	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6194	0,5220	0,2851	████	████	████	████
Użyteczności w stanach zdrowia uwzględnionych w analizie	Scenariusz 1: przed progresją – 0,815, po progresji – 0,6.	████	73 909	38 075,7896	0,9364	0,8122	0,4524	0,6616	0,5525	0,3003	████	████	████	████
	Scenariusz 2: przed progresją – 0,797, po progresji – 0,577.	████	73 909	38 075,7896	0,9364	0,8122	0,4524	0,6425	0,5354	0,2906	████	████	████	████
Instrument podziału ryzyka i perspektywy	Perspektywa płatnika publicznego + RRS	████	73 909	38 075,7896	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	Perspektywa wspólna + RSS	████	73 915	38 076,3897	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
	Perspektywa wspólna + cena zbytu netto + 8% VAT + 5% marża hurtowa	████	73 915	38 076,3897	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████

Tabela 57.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RAM+PAK vs PAK w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Wariant podstawowy	Nie dotyczy	████	73 909	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
Stopa dyskonta (koszty, wyniki zdrowotne)	0,05, 0,05	████	73 909	38 076	0,9270	0,8052	0,4503	0,6121	0,5171	0,2838	████	████	████	████
	0,0	████	75 993	38 655	0,9595	0,8293	0,4574	0,6327	0,5320	0,2881	████	████	████	████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY)	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	0,05, 0	████	73 909	38 076	0,9595	0,829 3	0,4574	0,6327	0,5320	0,2881	████ ██	████	████	██
Parametryczna wejściowa funkcja PFS	Log-normalny, wielowymiarowy	████	74 138	37 621	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6172	0,5191	0,2862	████ ██	████	████	██
	Weibulla, wielowymiarowy	████	74 032	38 003	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6158	0,5207	0,2853	████ ██	████	████	██
	Log-logistyczny, wielowymiarowy	████	73 893	37 495	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6203	0,5206	0,2870	████ ██	████	████	██
	Log-normalny, jednowymiarowy	████	73 706	37 486	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6214	0,5214	0,2868	████ ██	████	████	██
	Log-logistyczny, jednowymiarowy	████	73 534	37 392	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6236	0,5225	0,2875	████ ██	████	████	██
Podjęcie do modelowania OS	Parametryczny model Weibulla, wielowymiarowy	████	64 164	34 878	0,8012	0,706 5	0,4149	0,5387	0,4594	0,2631	████ ██	████	████	██

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY)	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	Parametryczny model Log-logistyczny, wielowymiarowy	██████	64 992	33 315	0,8570	0,7154	0,3966	0,5715	0,4646	0,2523	██████	██████	██████	██████
	Parametryczny model Weibulla, jednowymiarowy	██████	74 318	37 901	0,9397	0,8166	0,4504	0,6200	0,5241	0,2839	██████	██████	██████	██████
	Parametryczny model Log-logistyczny, jednowymiarowy	██████	82 614	38 154	1,1056	0,9058	0,4533	0,7174	0,5764	0,2856	██████	██████	██████	██████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T1 (czas ekstrapolacji)	21.39 miesięcy (ostatnie zdarzenie w ramieniu) RAM+PAK	██████	73 581	38 069	0,9305	0,8086	0,4523	0,6146	0,5194	0,2850	██████	██████	██████	██████
	22.14 + 2 miesiące	██████	74 718	38 094	0,9505	0,8210	0,4526	0,6263	0,5266	0,2852	██████	██████	██████	██████
	22.14 - 2 miesiące	██████	74 234	38 089	0,9419	0,8157	0,4525	0,6213	0,5235	0,2851	██████	██████	██████	██████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T2 (czas w którym przeżycie wynosi 0.1%)	48.68 miesięcy (predykcja Weibulla dla ramienia RAM+PAK)	██████	73 534	38 072	0,9281	0,8081	0,4523	0,6132	0,5191	0,2850	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY)	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
ToT wyjściowa funkcja ryzyka	Log-logistyczna	██████████	74 019	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████████	██████████	██████████	██████████
Źródło efektu leczenia dla PAC	RAINBOW	██████████	75 488	38 076	0,9364	0,8279	0,4524	0,6180	0,5298	0,2851	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyjściowe modele parametryczne PFS, OS oraz porównanie pośrednie	Nieskorygowany log-logistyczny model dla PFS, KM z ekstrapolacją dla OS i RAINBOW IPD źródła efektów leczenia PAC	██████████	74 569	37 392	0,9364	0,8279	0,4524	0,6236	0,5339	0,2875	██████████	██████████	██████████	██████████
RDI	Wyłączony	██████████	74 152	38 103	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████████	██████████	██████████	██████████
Źródło danych dla powierzchni i masy ciała	RAINBOW dla wszystkich pacjentów	██████████	73 806	38 058	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC przyjęty przez	50% pacjentów na komparatorze	██████████	59 039	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████████	██████████	██████████	██████████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY)	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Częstość hospitalizacji	Model Poissona skorygowany dla leczenia i regionu	██████	69 302	38 076	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████ ██████	██████	██████	██████
	Częstość hospitalizacji stratyfikowana tylko przez leczenie	██████	67 890	39 590	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████ ██████	██████	██████	██████
	Ujemny model dwumianowy dostosowany do leczenia i regionu	██████	72 234	38 076	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████ ██████	██████	██████	██████
Populacja używana do długości pobytu w szpitalu	Wszyscy pacjenci	██████	76 038	42 606	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████ ██████	██████	██████	██████
Relatywne ryzyko hospitalizacji po progresji	1,0	██████	64 815	33 506	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████ ██████	██████	██████	██████
	3,0	██████	82 572	42 422	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████ ██████	██████	██████	██████
Koszt hospitalizacji	Usunięcie kosztów hospitalizacji dla zdarzeń niepożądanych dla wszystkich	██████	55 539	27 075	0,9364	0,812 2	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████ ██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY)	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	terapii leczenia													
Część czasu leczenia po progresji	25%	██████	69 600	35 410	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
	75%	██████	78 218	40 742	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki terminalnej	Naliczone dla 50% pacjentów	██████	72 288	36 426	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
Modele podgrup*	Region 1, skorygowany	██████	54 846	32 541	0,7918	0,6046	0,3870	0,5292	0,3977	0,2464	██████	██████	██████	██████
	Region 1, nieskorygowany	██████	61 656	32 996	0,8550	0,6774	0,3904	0,5667	0,4400	0,2477	██████	██████	██████	██████
	Spadek masy ciała, skorygowany	██████	60 308	36 250	0,8354	0,6641	0,4328	0,5577	0,4346	0,2742	██████	██████	██████	██████
	Spadek masy ciała, nieskorygowany	██████	78 740	39 707	0,9840	0,8678	0,4739	0,6487	0,5559	0,2986	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY)	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Wzrost użyteczności w odpowiedzi na leczenie	Uwzględnione dla wszystkich komparatorów	████████	73 909	38 076	0,9364	0,8122	0,4524	0,6194	0,5220	0,2851	████████	████████	████████	████████
Użyteczności w stanach zdrowia uwzględnionych w analizie	Scenariusz 1: przed progresją – 0,815, po progresji – 0,6.	████████	73 909	38 075,7896	0,9364	0,8122	0,4524	0,6616	0,5525	0,3003	████████	████████	████████	████████
	Scenariusz 2: przed progresją – 0,797, po progresji – 0,577.	████████	73 909	38 075,7896	0,9364	0,8122	0,4524	0,6425	0,5354	0,2906	████████	████████	████████	████████
Instrument podziału ryzyka i perspektywy	Perspektywa płatnika publicznego + RRS	████████	73 909	38 075,7896	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
	Perspektywa wspólna + RSS	████████	73 915	38 076,3897	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
	Perspektywa wspólna + cena zbytu netto + 8% VAT + 5% marża hurtowa	████████	73 915	38 076,3897	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████

Tabela 58.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RAM+PAK vs PAK w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Wariant podstawowy	Nie dotyczy	████████	74 083	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Stopa dyskonta (koszty, wyniki zdrowotne)	0,05, 0,05	████████	74 083	38 173	0,9270	0,8052	0,4503	0,6121	0,5171	0,2838	████████	████████	████████	████████
	0,0	████████	76 172	38 754	0,9595	0,8293	0,4574	0,6327	0,5320	0,2881	████████	████████	████████	████████
	0,05, 0	████████	74 083	38 173	0,9595	0,8293	0,4574	0,6327	0,5320	0,2881	████████	████████	████████	████████
Parametryczna wejściowa funkcja PFS	Log-normalny, wielowymiarowy	████████	74 313	37 717	0,9364	0,8122	0,4524	0,6172	0,5191	0,2862	████████	████████	████████	████████
	Weibulla, wielowymiarowy	████████	74 206	38 100	0,9364	0,8122	0,4524	0,6158	0,5207	0,2853	████████	████████	████████	████████
	Log-logistyczny, wielowymiarowy	████████	74 068	37 590	0,9364	0,8122	0,4524	0,6203	0,5206	0,2870	████████	████████	████████	████████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	Log-normalny, jednowymiarowy	████	73 880	37 582	0,9364	0,8122	0,4524	0,6214	0,5214	0,2868	████	████	████	████
	Log-logistyczny, jednowymiarowy	████	73 707	37 487	0,9364	0,8122	0,4524	0,6236	0,5225	0,2875	████	████	████	████
Podejście do modelowania OS	Parametryczny model Weibulla, wielowymiarowy	████	64 313	34 967	0,8012	0,7065	0,4149	0,5387	0,4594	0,2631	████	████	████	████
	Parametryczny model Log-logistyczny, wielowymiarowy	████	65 144	33 399	0,8570	0,7154	0,3966	0,5715	0,4646	0,2523	████	████	████	████
	Parametryczny model Weibulla, jednowymiarowy	████	74 493	37 998	0,9397	0,8166	0,4504	0,6200	0,5241	0,2839	████	████	████	████
	Parametryczny model Log-logistyczny, jednowymiarowy	████	82 811	38 251	1,1056	0,9058	0,4533	0,7174	0,5764	0,2856	████	████	████	████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T1 (czas ekstrapolacji)	21.39 miesięcy (ostatnie zdarzenie w ramieniu) RAM+PAK	████	73 755	38 166	0,9305	0,8086	0,4523	0,6146	0,5194	0,2850	████	████	████	████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	22.14 + 2 miesiące	████████	74 895	38 192	0,9505	0,8210	0,4526	0,6263	0,5266	0,2852	████████	████████	████████	████████
	22.14 - 2 miesiące	████████	74 410	38 186	0,9419	0,8157	0,4525	0,6213	0,5235	0,2851	████████	████████	████████	████████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T2 (czas w którym przeżycie wynosi 0.1%)	48.68 miesięcy (predykcja Weibulla dla ramienia RAM+PAK)	████████	73 708	38 170	0,9281	0,8081	0,4523	0,6132	0,5191	0,2850	████████	████████	████████	████████
ToT wyjściowa funkcja ryzyka	Log-logistyczna	████████	74 194	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Źródło efektu leczenia dla PAC	RAINBOW	████████	75 666	38 173	0,9364	0,8279	0,4524	0,6180	0,5298	0,2851	████████	████████	████████	████████
Wyjściowe modele parametryczne PFS, OS oraz porównanie pośrednie	Nieskorygowany log-logistyczny model dla PFS, KM z ekstrapolacją dla OS i RAINBOW IPD źródła efektów leczenia PAC	████████	74 746	37 487	0,9364	0,8279	0,4524	0,6236	0,5339	0,2875	████████	████████	████████	████████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
TDI	Wyłączony	████████	74 327	38 201	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Źródło danych dla powierzchni i masy ciała	RAINBOW dla wszystkich pacjentów	████████	73 981	38 155	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
BSC przyjęty przez	50% pacjentów na komparatorze	████████	59 146	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Częstość hospitalizacji	Model Poissona skorygowany dla leczenia i regionu	████████	69 476	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
	Częstość hospitalizacji stratyfikowana tylko przez leczenie	████████	68 065	39 687	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
	Ujemny model dwumianowy dostosowany do leczenia i regionu	████████	72 409	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Populacja używana do długości pobytu w szpitalu	Wszyscy pacjenci	████████	76 212	42 703	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Relatywne ryzyko hospitalizacji po progresji	1,0	████	64 989	33 603	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
	3,0	████	82 747	42 519	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
Koszt hospitalizacji	Usunięcie kosztów hospitalizacji dla zdarzeń niepożądanych dla wszystkich terapii leczenia	████	55 714	27 172	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
Część czasu leczenia po progresji	25%	████	69 758	35 496	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
	75%	████	78 409	40 850	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
Koszty opieki terminalnej	Naliczone dla 50% pacjentów	████	72 463	36 523	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
Modele podgrup*	Region 1, skorygowany	████	54 972	32 623	0,7918	0,6046	0,3870	0,5292	0,3977	0,2464	████	████	████	████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Region 1, nieskorygowany	Region 1, nieskorygowany	██████████	61 801	33 079	0,8550	0,6774	0,3904	0,5667	0,4400	0,2477	██████████	██████████	██████████	██████████
	Spadek masy ciała, skorygowany	██████████	60 448	36 343	0,8354	0,6641	0,4328	0,5577	0,4346	0,2742	██████████	██████████	██████████	██████████
	Spadek masy ciała, nieskorygowany	██████████	78 927	39 809	0,9840	0,8678	0,4739	0,6487	0,5559	0,2986	██████████	██████████	██████████	██████████
Wzrost użyteczności w odpowiedzi na leczenie	Uwzględnione dla wszystkich komparatorów	██████████	74 083	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6194	0,5220	0,2851	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności w stanach zdrowia uwzględnionych w analizie	Scenariusz 1: przed progresją – 0,815, po progresji – 0,6.	██████████	74 083	38 173,1075	0,9364	0,8122	0,4524	0,6616	0,5525	0,3003	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scenariusz 2: przed progresją – 0,797, po progresji – 0,577.	██████████	74 083	38 173,1075	0,9364	0,8122	0,4524	0,6425	0,5354	0,2906	██████████	██████████	██████████	██████████
Instrument podziału ryzyka i perspektywy	Perspektywa płatnika publicznego + RRS	██████████	74 078	38 172,5074	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████████	██████████	██████████	██████████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	Perspektywa wspólna + RSS	████	74 083	38 173,1075	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████ ██	████	████ ██	████
	Perspektywa wspólna + cena zbytu netto + 8% VAT + 5% marża hurtowa	████	74 078	38 172,5074	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████ ██	████	████ ██	████

Tabela 59.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RAM+PAK vs PAK w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Wariant podstawowy	Nie dotyczy	████	74 083	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████ ██	████	████ ██	████
Stopa dyskonta (koszty, wyniki zdrowotne)	0,05, 0,05	████	74 083	38 173	0,9270	0,8052	0,4503	0,6121	0,5171	0,2838	████ ██	████	████ ██	████
	0,0	████	76 172	38 754	0,9595	0,8293	0,4574	0,6327	0,5320	0,2881	████ ██	████	████ ██	████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	0,05, 0	████████	74 083	38 173	0,9595	0,8293	0,4574	0,6327	0,5320	0,2881	████████	████████	████████	████████
Parametryczna wejściowa funkcja PFS	Log-normalny, wielowymiarowy	████████	74 313	37 717	0,9364	0,8122	0,4524	0,6172	0,5191	0,2862	████████	████████	████████	████████
	Weibulla, wielowymiarowy	████████	74 206	38 100	0,9364	0,8122	0,4524	0,6158	0,5207	0,2853	████████	████████	████████	████████
	Log-logistyczny, wielowymiarowy	████████	74 068	37 590	0,9364	0,8122	0,4524	0,6203	0,5206	0,2870	████████	████████	████████	████████
	Log-normalny, jednowymiarowy	████████	73 880	37 582	0,9364	0,8122	0,4524	0,6214	0,5214	0,2868	████████	████████	████████	████████
	Log-logistyczny, jednowymiarowy	████████	73 707	37 487	0,9364	0,8122	0,4524	0,6236	0,5225	0,2875	████████	████████	████████	████████
Podejście do modelowania OS	Parametryczny model Weibulla, wielowymiarowy	████████	64 313	34 967	0,8012	0,7065	0,4149	0,5387	0,4594	0,2631	████████	████████	████████	████████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	Parametryczny model Log-logistyczny, wielowymiarowy	██████	65 144	33 399	0,8570	0,7154	0,3966	0,5715	0,4646	0,2523	██████	██████	██████	██████
	Parametryczny model Weibulla, jednowymiarowy	██████	74 493	37 998	0,9397	0,8166	0,4504	0,6200	0,5241	0,2839	██████	██████	██████	██████
	Parametryczny model Log-logistyczny, jednowymiarowy	██████	82 811	38 251	1,1056	0,9058	0,4533	0,7174	0,5764	0,2856	██████	██████	██████	██████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T1 (czas ekstrapolacji)	21.39 miesięcy (ostatnie zdarzenie w ramieniu) RAM+PAK	██████	73 755	38 166	0,9305	0,8086	0,4523	0,6146	0,5194	0,2850	██████	██████	██████	██████
	22.14 + 2 miesiące	██████	74 895	38 192	0,9505	0,8210	0,4526	0,6263	0,5266	0,2852	██████	██████	██████	██████
	22.14 - 2 miesiące	██████	74 410	38 186	0,9419	0,8157	0,4525	0,6213	0,5235	0,2851	██████	██████	██████	██████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T2 (czas w którym przeżycie wynosi 0.1%)	48.68 miesięcy (predycja Weibulla dla ramienia RAM+PAK)	██████	73 708	38 170	0,9281	0,8081	0,4523	0,6132	0,5191	0,2850	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
ToT wyjściowa funkcja ryzyka	Log-logistyczna	████████	74 194	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Źródło efektu leczenia dla PAC	RAINBOW	████████	75 666	38 173	0,9364	0,8279	0,4524	0,6180	0,5298	0,2851	████████	████████	████████	████████
Wyjściowe modele parametryczne PFS, OS oraz porównanie pośrednie	Nieskorygowany log-logistyczny model dla PFS, KM z ekstrapolacją dla OS i RAINBOW IPD źródła efektów leczenia PAC	████████	74 746	37 487	0,9364	0,8279	0,4524	0,6236	0,5339	0,2875	████████	████████	████████	████████
RDI	Wyłączone	████████	74 327	38 201	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
Źródło danych dla powierzchni i masy ciała	RAINBOW dla wszystkich pacjentów	████████	73 981	38 155	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████
BSC przyjęty przez	50% pacjentów na komparatorze	████████	59 146	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████████	████████	████████	████████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Częstość hospitalizacji	Model Poissona skorygowany dla leczenia i regionu	██████	69 476	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
	Częstość hospitalizacji stratyfikowana tylko przez leczenie	██████	68 065	39 687	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
	Ujemny model dwumianowy dostosowany do leczenia i regionu	██████	72 409	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
Populacja używana do długości pobytu w szpitalu	Wszyscy pacjenci	██████	76 212	42 703	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
Relatywne ryzyko hospitalizacji po progresji	1,0	██████	64 989	33 603	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
	3,0	██████	82 747	42 519	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████
Koszt hospitalizacji	Usunięcie kosztów hospitalizacji dla zdarzeń niepożądanych dla wszystkich	██████	55 714	27 172	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	██████	██████	██████	██████

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
	terapii leczenia													
Część czasu leczenia po progresji	25%		69 758	35 496	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851				
	75%		78 409	40 850	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851				
Koszty opieki terminalnej	Naliczone dla 50% pacjentów		72 463	36 523	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851				
Modele podgrup*	Region 1, skorygowany		54 972	32 623	0,7918	0,6046	0,3870	0,5292	0,3977	0,2464				
	Region 1, nieskorygowany		61 801	33 079	0,8550	0,6774	0,3904	0,5667	0,4400	0,2477				
	Spadek masy ciała, skorygowany		60 448	36 343	0,8354	0,6641	0,4328	0,5577	0,4346	0,2742				
	Spadek masy ciała, nieskorygowany		78 927	39 809	0,9840	0,8678	0,4739	0,6487	0,5559	0,2986				

Scenariusz	Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości	Koszt (PLN)			LYs			QALYs			ICER (per LY) RAM+PAK		ICER (per QALY) RAM+PAK	
		RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	RAM+PAK	PAK	BSC	vs PAK	vs BSC	vs PAK	vs BSC
Wzrost użyteczności w odpowiedzi na leczenie	Uwzględnione dla wszystkich komparatorów	████	74 083	38 173	0,9364	0,8122	0,4524	0,6194	0,5220	0,2851	████	████	████	████
Użyteczności w stanach zdrowia uwzględnionych w analizie	Scenariusz 1: przed progresją – 0,815, po progresji – 0,6.	████	74 083	38 173,1075	0,9364	0,8122	0,4524	0,6616	0,5525	0,3003	████	████	████	████
	Scenariusz 2: przed progresją – 0,797, po progresji – 0,577.	████	74 083	38 173,1075	0,9364	0,8122	0,4524	0,6425	0,5354	0,2906	████	████	████	████
Instrument podziału ryzyka i perspektywy	Perspektywa płatnika publicznego + RRS	████	74 078	38 172,5074	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
	Perspektywa wspólna + RSS	████	74 083	38 173,1075	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████
	Perspektywa wspólna + cena zbytu netto + 8% VAT + 5% marża hurtowa	████	74 078	38 172,5074	0,9364	0,8122	0,4524	0,6180	0,5214	0,2851	████	████	████	████

11.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu rozkładów *a priori* dla parametrów wykorzystanych w modelowaniu a następnie losując z tych rozkładów 10 000 symulacji Monte Carlo dla każdej technologii medycznej. W tabeli poniżej przedstawiono rozkłady parametrów uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości:

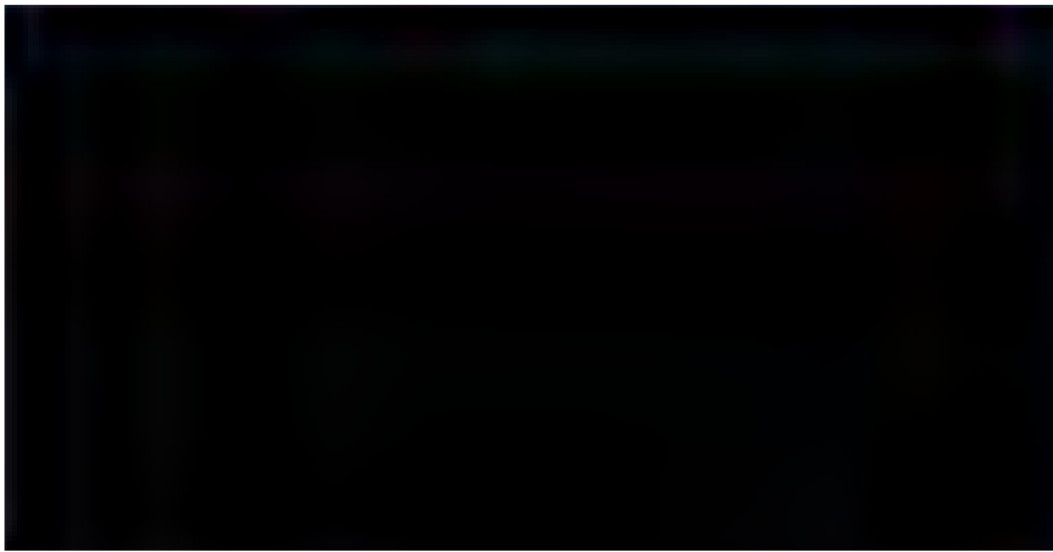
Tabela 60.
Założenia dotyczące rozkładów parametrów

Parametr	Rozkład	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	n.d.	Nie podlega niepewności
Parametry regresji (PFS, OS, TOT i częstość hospitalizacji)	Wielowymiarowy normalny	Uwzględnienie korelacji pomiędzy parametrami regresji
Dane KM dla OS	Normalny	Uwzględnienie niepewności wynikającej z danych KM w badaniu
Koszty leków	n.d.	Nie podlega niepewności
Inne koszty jednostkowe	Gamma	Ograniczony na przedziale od 0 do plus nieskończoności
Częstości wykorzystania zasobów medycznych	Gamma	Ograniczony na przedziale od 0 do plus nieskończoności
Prawdopodobieństwa wykorzystania zasobów medycznych	Beta	Ograniczony na przedziale od 0 do 1
Użyteczności	Beta	Za równo użyteczność przed progresją jak i po progresji są dostatecznie daleko od zgonu dlatego parametr ograniczono na przedziale od 0 do 1
Odsetek relatywnej odpowiedzi na leczenie	Beta	Ograniczony na przedziale od 0 do 1
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Gamma	Ograniczony na przedziale od 0 do plus nieskończoności

Poniżej przedstawiono łączny rozkład kosztów i QALY dla każdej technologii medycznej:

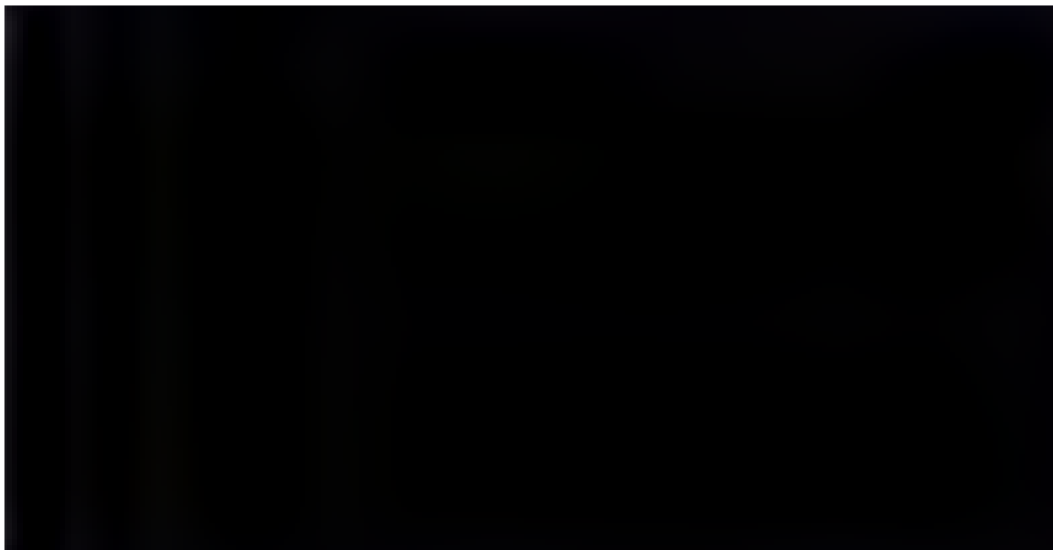
Rysunek 11.

Rozkład możliwych wyników, będących rezultatem analizy probabilistycznej dla porównania RAM+PAK z BSC i PAK, perspektywa płatnika publicznego, wersja z RSS



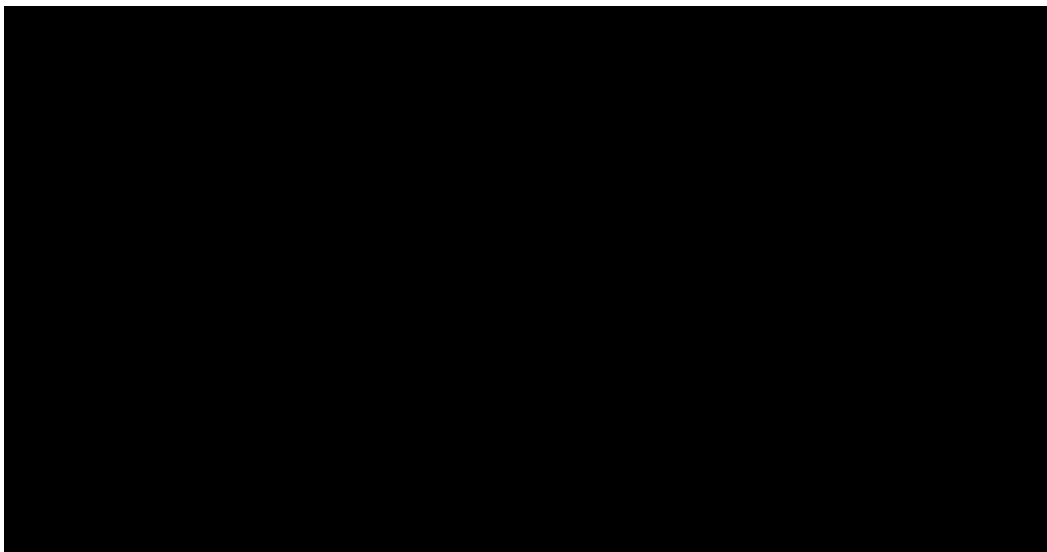
Rysunek 12.

Rozkład możliwych wyników, będących rezultatem analizy probabilistycznej dla porównania RAM+PAK z BSC i PAK, perspektywa płatnika publicznego, wersja bez RSS



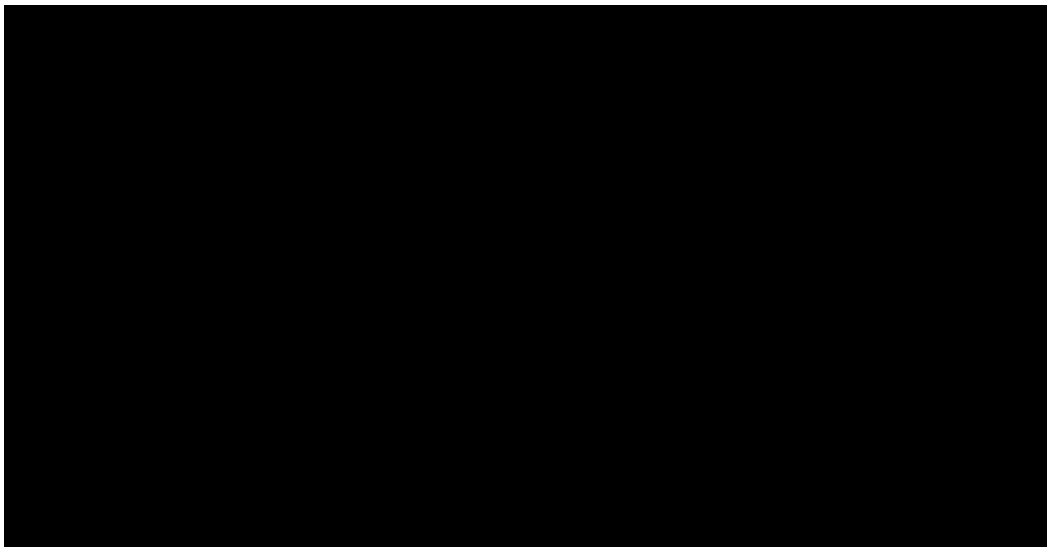
Rysunek 13.

Rozkład możliwych wyników, będących rezultatem analizy probabilistycznej dla porównania RAM+PAK z BSC i PAK, perspektywa wspólna, wersja z RSS



Rysunek 14.

Rozkład możliwych wyników, będących rezultatem analizy probabilistycznej dla porównania RAM+PAK z BSC i PAK, perspektywa wspólna, wersja bez RSS

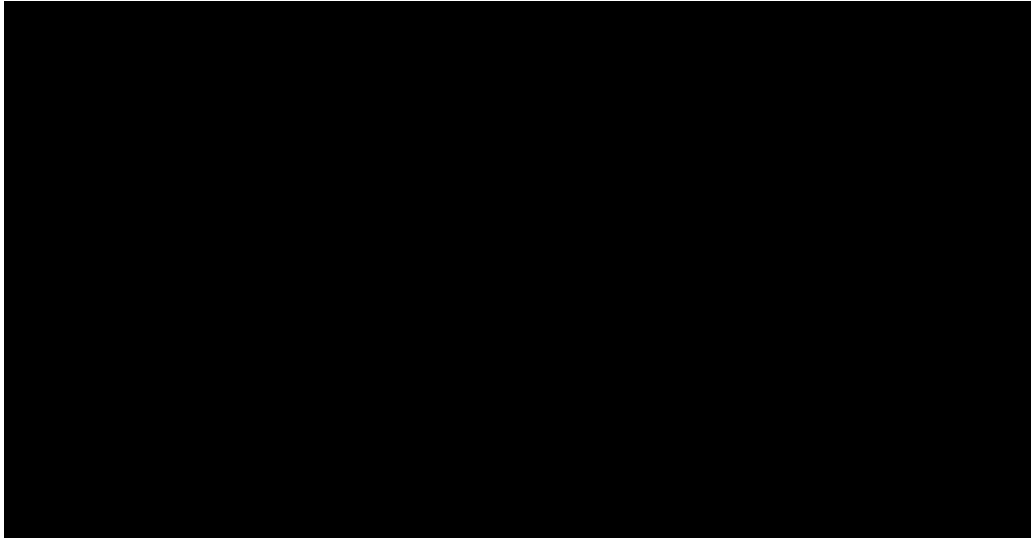


Niepewność oszacowań dla RAM+PAK wynika zarówno z kosztów jak i QALY. Łączna niepewność oszacowań jest największa dla PAK co wynika z niepewności związanej z wykorzystaniem HR dla PFS i OS oszacowanych w metaanalizie sieciowej w stosunku do RAM+PAK.

Poniżej przedstawiono krzywą akceptowalności, która obrazuje prawdopodobieństwo z jakim każda technologia medyczna jest kosztowo-opłacalna dla danego progu opłacalności.

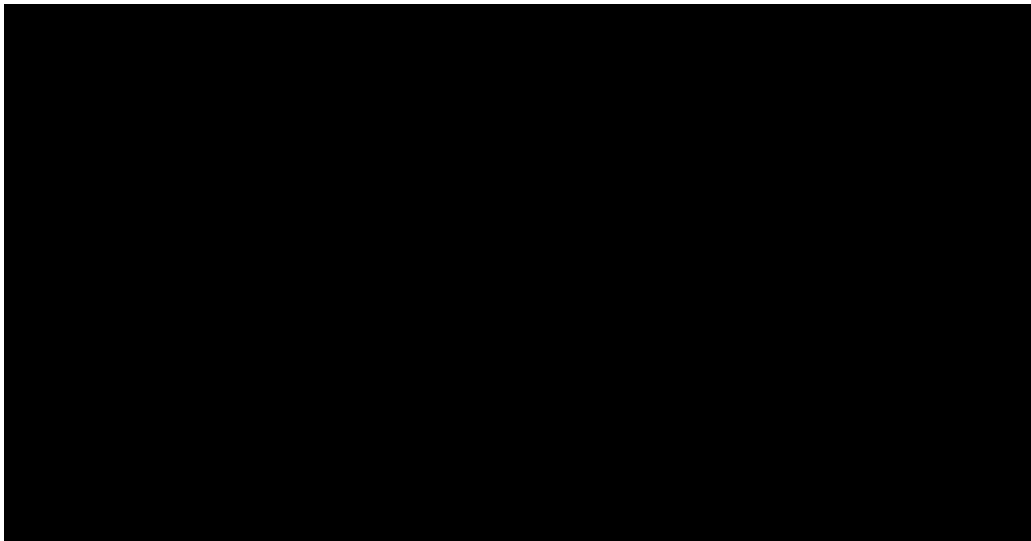
Rysunek 15.

Krzywa opłacalności, perspektywa płatnika publicznego, wersja z RSS



Rysunek 16.

Krzywa opłacalności, perspektywa płatnika publicznego, wersja bez RSS



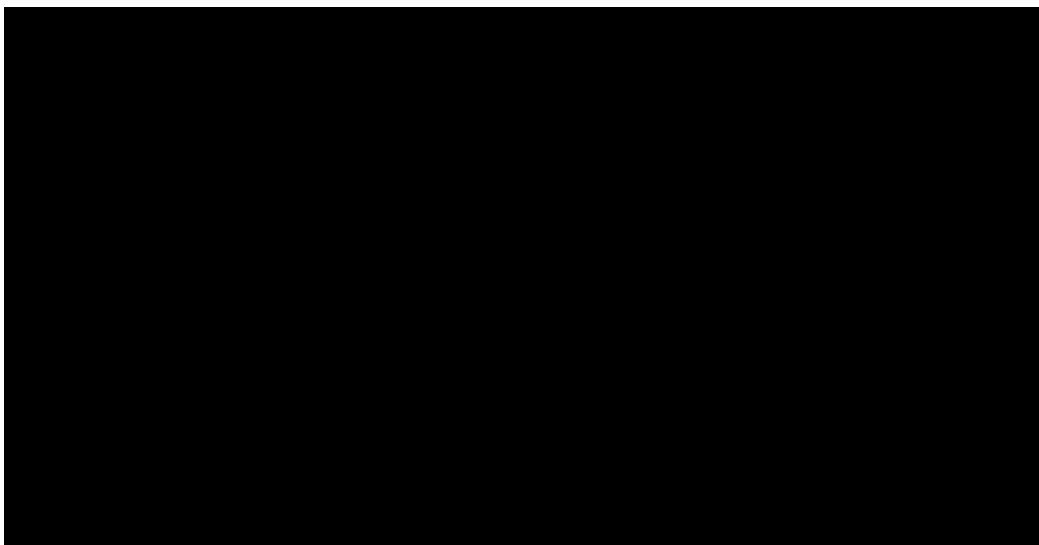
Rysunek 17.

Krzywa opłacalności, perspektywa wspólna, wersja z RSS





Rysunek 18.
Krzywa opłacalności, perspektywa wspólna, wersja bez RSS



Przy progu opłacalności wynoszącym 125 955 prawdopodobieństwo, że RAM+PAK jest efektywny kosztowo wynosi [REDACTED]. Najwyższym prawdopodobieństwem opłacalności kosztowej przy tym progu charakteryzuje się BSC ([REDACTED]).

12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [45] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku

zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [63]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [61]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013* [35] PKB per capita wyniosło w Polsce 41 985 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

porównanie	progowa CZN za opakowanie technologii wnioskowanej (PLN)	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
Wersja bez RSS		
RAM+PAK vs BSC	■	■
RAM+PAK vs PAK	■	■
Wersja z RSS		
RAM+PAK vs BSC	■	■
RAM+PAK vs PAK	■	■

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 11.

Tabela 62.
Wyniki analizy progowej dla porównania RAM+PAK vs PAK

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Wartości z analizy podstawowej	n.d.	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskonta (koszty, wyniki zdrowotne)	0,05, 0,05	██████████	██████████	██████████	██████████
	0,0	██████████	██████████	██████████	██████████
	0,05, 0	██████████	██████████	██████████	██████████
Parametryczna wejściowa funkcja PFS	Log-normalny, wielowymiarowy	██████████	██████████	██████████	██████████
	Weibulla, wielowymiarowy	██████████	██████████	██████████	██████████
	Log-logistyczny, wielowymiarowy	██████████	██████████	██████████	██████████
	Log-normalny, jednowymiarowy	██████████	██████████	██████████	██████████
	Log-logistyczny, jednowymiarowy	██████████	██████████	██████████	██████████
Podjęcie do modelowania OS	Parametryczny model Weibulla, wielowymiarowy	██████████	██████████	██████████	██████████

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	Parametryczny model Log-logistyczny, wielowymiarowy	██████████	██████████	██████████	██████████
	Parametryczny model Weibulla, jednowymiarowy	██████████	██████████	██████████	██████████
	Parametryczny model Log-logistyczny, jednowymiarowy	██████████	██████████	██████████	██████████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T1 (czas ekstrapolacji)	21.39 miesięcy (ostatnie zdarzenie w ramieniu) RAM+PAK	██████████	██████████	██████████	██████████
	22.14 + 2 miesiące	██████████	██████████	██████████	██████████
	22.14 - 2 miesiące	██████████	██████████	██████████	██████████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T2 (czas w którym przeżycie wynosi 0.1%)	48.68 miesięcy (predykcja Weibulla dla ramienia RAM+PAC)	██████████	██████████	██████████	██████████
ToT wyjściowa funkcja ryzyka	Log-logistyczna	██████████	██████████	██████████	██████████
Źródło efektu leczenia dla PAC	RAINBOW	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyjściowe modele parametryczne PFS, OS oraz porównanie pośrednie	Nieskorygowany log-logistyczny model dla PFS, KM z ekstrapolacją dla OS i RAINBOW IPD źródła efektów leczenia PAC	██████████	██████████	██████████	██████████

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
RDI	Wyłączony	████████	████████	████████	████████
Źródło danych dla powierzchni i masy ciała	RAINBOW dla wszystkich pacjentów	████████	████████	████████	████████
BSC przyjęty przez	50% pacjentów na komparatorze	████████	████████	████████	████████
Częstość hospitalizacji	Model Poissona skorygowany dla leczenia i regionu	████████	████████	████████	████████
	Częstość hospitalizacji stratyfikowana tylko przez leczenie	████████	████████	████████	████████
	Ujemny model dwumianowy dostosowany do leczenia i regionu	████████	████████	████████	████████
Populacja używana do długości pobytu w szpitalu	Wszyscy pacjenci	████████	████████	████████	████████
Relatywne ryzyko hospitalizacji po progresji	1,0	████████	████████	████████	████████
	3,0	████████	████████	████████	████████
Koszt hospitalizacji	Usunięcie kosztów hospitalizacji dla zdarzeń niepożądanych dla wszystkich terapii leczenia	████████	████████	████████	████████

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Część czasu leczenia po progresji	25%	██████████	██████████	██████████	██████████
	75%	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki terminalnej	Naliczone dla 50% pacjentów	██████████	██████████	██████████	██████████
Modele podgrup*	Region 1, skorygowany	██████████	██████████	██████████	██████████
	Region 1, nieskorygowany	██████████	██████████	██████████	██████████
	Spadek masy ciała, skorygowany	██████████	██████████	██████████	██████████
	Spadek masy ciała, nieskorygowany	██████████	██████████	██████████	██████████
Wzrost użyteczności w odpowiedzi na leczenie	Uwzględnione dla wszystkich komparatorów	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności w stanach zdrowia uwzględnionych w analizie	Scenariusz 1: przed progresją – 0,815, po progresji – 0,6.	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scenariusz 2: przed progresją – 0,797, po progresji – 0,577.	██████████	██████████	██████████	██████████

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Instrument podziału ryzyka i perspektywy	Perspektywa płatnika publicznego + RSS	██████	██████	██████	██████
	Perspektywa wspólna + RSS	██████	██████	██████	██████
	Perspektywa wspólna + cena zbytu netto + 8% VAT + 5% marża hurtowa	██████	██████	██████	██████

Źródło: opracowanie własne

Tabela 63.
Wyniki analizy progowej dla porównania RAM+PAK vs BSC

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Wartości z analizy podstawowej	n.d.	██████	██████	██████	██████
Stopa dyskonta (koszty, wyniki zdrowotne)	0,05, 0,05	██████	██████	██████	██████
	0,0	██████	██████	██████	██████
	0,05, 0	██████	██████	██████	██████

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Parametryczna wejściowa funkcja PFS	Log-normalny, wielowymiarowy	████	████	████	████
	Weibulla, wielowymiarowy	████	████	████	████
	Log-logistyczny, wielowymiarowy	████	████	████	████
	Log-normalny, jednowymiarowy	████	████	████	████
	Log-logistyczny, jednowymiarowy	████	████	████	████
Podejście do modelowania OS	Parametryczny model Weibulla, wielowymiarowy	████	████	████	████
	Parametryczny model Log-logistyczny, wielowymiarowy	████	████	████	████
	Parametryczny model Weibulla, jednowymiarowy	████	████	████	████
	Parametryczny model Log-logistyczny, jednowymiarowy	████	████	████	████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T1 (czas ekstrapolacji)	21.39 miesiące (ostatnie zdarzenie w ramieniu) RAM+PAK	████	████	████	████
	22.14 + 2 miesiące	████	████	████	████

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	22.14 - 2 miesiące	██████	██████	██████	██████
OS KM z ekstrapolacją parametrów: T2 (czas w którym przeżycie wynosi 0.1%)	48.68 miesiące (predykcja Weibulla dla ramienia RAM+PAC)	██████	██████	██████	██████
ToT wyjściowa funkcja ryzyka	Log-logistyczna	██████	██████	██████	██████
Źródło efektu leczenia dla PAC	RAINBOW	██████	██████	██████	██████
Wyjściowe modele parametryczne PFS, OS oraz porównanie pośrednie	Nieskorygowany log-logistyczny model dla PFS, KM z ekstrapolacją dla OS i RAINBOW IPD źródła efektów leczenia PAC	██████	██████	██████	██████
RDI	Wyłączony	██████	██████	██████	██████
Źródło danych dla powierzchni i masy ciała	RAINBOW dla wszystkich pacjentów	██████	██████	██████	██████
BSC przyjęty przez	50% pacjentów na komparatorze	██████	██████	██████	██████
Częstość hospitalizacji	Model Poissona skorygowany dla leczenia i regionu	██████	██████	██████	██████
	Częstość hospitalizacji stratyfikowana tylko przez leczenie	██████	██████	██████	██████

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	Ujemny model dwumianowy dostosowany do leczenia i regionu	████	████	████	████
Populacja używana do długości pobytu w szpitalu	Wszyscy pacjenci	████	████	████	████
Relatywne ryzyko hospitalizacji po progresji	1,0	████	████	████	████
	3,0	████	████	████	████
Koszt hospitalizacji	Usunięcie kosztów hospitalizacji dla zdarzeń niepożądanych dla wszystkich terapii leczenia	████	████	████	████
Część czasu leczenia po progresji	25%	████	████	████	████
	75%	████	████	████	████
Koszty opieki terminalnej	Naliczone dla 50% pacjentów	████	████	████	████
Modele podgrup*	Region 1, skorygowany	████	████	████	████
	Region 1, nieskorygowany	████	████	████	████

Parameter	Size / parameter definition (min; max)	Cena progowa w wersji z RSS (PLN)		Cena progowa w wersji bez RSS	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	Spadek masy ciała, skorygowany	██████	██████	██████	██████
	Spadek masy ciała, nieskorygowany	██████	██████	██████	██████
Wzrost użyteczności w odpowiedzi na leczenie	Uwzględnione dla wszystkich komparatorów	██████	██████	██████	██████
Użyteczności w stanach zdrowia uwzględnionych w analizie	Scenariusz 1: przed progresją – 0,815, po progresji – 0,6.	██████	██████	██████	██████
	Scenariusz 2: przed progresją – 0,797, po progresji – 0,577.	██████	██████	██████	██████
Instrument podziału ryzyka i perspektywy	Perspektywa płatnika publicznego + RSS	██████	██████	██████	██████
	Perspektywa wspólna + RSS	██████	██████	██████	██████
	Perspektywa wspólna + cena zbytu netto + 8% VAT + 5% marża hurtowa	██████	██████	██████	██████

Źródło:

opracowanie

własne

13. Ograniczenia i założenia

Poniżej przedstawiono ograniczenia *modelu globalnego*, wynikające ze struktury modelu i danych dotyczących skuteczności klinicznej leku:

W badaniu *RAINBOW* zaobserwowano cenzurowanie przedziałowe przejawiające się w schodkowym kształcie krzywej KM dla PFS, będące najprawdopodobniej wynikiem częstości przeprowadzania radiograficznych badań stanu choroby (co 6 tygodni). W związku z powyższym konieczne było wygładzenie krzywych KM za pomocą dopasowania parametrycznych funkcji przeżycia, tak aby wyeliminować wpływ cenzurowania na wnioskowanie z analizy.

Wykorzystanie współczynnika hazardu względnego z metaanalizy sieciowej dla komparatorów nie uwzględnionych w badaniu *RAINBOW* narzuca założenie o proporcjonalności hazardu. W przypadku zastosowania modeli parametrycznych niespełniających założenia proporcjonalnego hazardu (tzw. *accelerated failure time*), wpływ leczenia powinien być uwzględniony jako stosunek oczekiwanego czasu przeżycia (tzw. *time ratio*) pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Modele tego typu mają skłonność do przeszacowania przeżycia w ogonach, w związku z czym korzystanie z HR może doprowadzić do zawyżenia przeżycia w długim okresie w ramionach komparatorów. W związku z tym w analizie podstawowej wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Weibulla dla PFS oraz dane KM ekstrapolowane przy założeniu rozkładu wykładniczego dla OS. Ograniczeniem tego podejścia jest fakt, że model proporcjonalnego hazardu nie charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem do danych KM dla ramienia RAM+PAK, co ma wpływ na otrzymane oszacowania czasu przeżycia wolnego od choroby w ramieniu RAM+PAK. Jednakże, oczekuje się, że względny efekt leczenia będący różnicą w przeżyciu pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami zostanie dokładniej odwzorowany ze względu na zastosowanie miary efektu leczenia (HR) właściwej dla modeli proporcjonalnego hazardu. Rozwiązanie takie stanowi najlepszy kompromis pomiędzy dokładnością dopasowania krzywych do danych a dokładnością odwzorowania względnych efektów leczenia.

W analizie wrażliwości testowano wielowymiarowe parametryczne modele regresji dla OS i PFS. W modelach tych uwzględniono zmienne odzwierciedlające różnice w wartości

charakterystyk początkowych chorych w ramionach w badaniu. Modelowanie z uwzględnieniem tych zmiennych było jednak możliwe tylko dla interwencji z badania *RAINBOW* (*RAM+PAK* i *PAK*). W przypadku pozostałych ramion oszacowanie wykonano w oparciu o opublikowane dane, dla których nie istniała możliwość dopasowania. To podejście może wprowadzić niepewność do porównania *RAM+PAK* z *BSC*.

Ponadto, wykorzystanie wielowymiarowych modeli przeżycia wiąże się z założeniem że charakterystyki początkowe chorych mają wpływ jedynie na kształt wejściowy krzywej przeżycia a nie na wartość względnej miary efektu leczenia. Nie można ocenić wpływu tego założenia na wynik analizy ze względu na niedostępność danych potrzebnych do przeprowadzenia takiej analizy. W regresji uwzględniono jedynie zmienne, których statystyczną istotność wykazano wcześniej za pomocą regresji Coxa. Model Coxa jest to semi-parametryczny model, który nie wymaga założeń dotyczących specyfikacji krzywej przeżycia, w związku z czym można użyć mniej parametrów niż wymagane jest w przypadku dopasowania całkowicie parametrycznych modeli. Brak uwzględnienia parametrów, które nie były statystycznie istotne w modelu Coxa może prowadzić do pominięcia zmiennych, które mogłyby okazać się istotne w modelu parametrycznym.

Biorąc pod uwagę nieproporcjonalność hazardu oraz słabe dopasowanie niezależnych parametrycznych modeli regresji do danych z próby, OS modelowano w wariancie podstawowym, przy użyciu danych KM i ekstrapolacji. Podejście takie wymaga przyjęcia założeń dotyczących OS po zakończeniu okresu obserwacji: określenia momentu w czasie, w którym wykonywana jest ekstrapolacja (t_1) oraz momentu w czasie, dla którego OS jest bliski zeru (t_2). Czas t_1 określono w oparciu o dane KM, jako czas, w którym wystąpiło ostatnie zdarzenie w ramieniu *PAK* – 22,14 miesięcy. Czas t_2 znaleziono wykorzystując niezależne dopasowanie rozkładu Weibulla do ramienia *PAK*. Biorąc pod uwagę, że obserwowane krzywe przeżycia są prawie identyczne od ok. 18 miesięcy, nie przewiduje się, aby wybór ramienia leczenia jako podstawy do danych początkowych miał istotny wpływ na względne oraz bezwzględne prognozowane przeżycie. Oszacowanie względnych różnic w przeżyciu (OS dla *RAM+PAK* vs *PAK*) jest uzależnione od wyboru hazardu w okresie ekstrapolacji oraz OS w każdym ramieniu w momencie, w którym ekstrapolacja jest wykonywana. W związku z przyjęciem jednakowego hazardu obu ramionach i niewielkimi różnicami OS w 22 miesiącu zastosowanie *RAM+PAK* daje zbliżone wyniki do *PAK*.

W analizie podstawowej, założono, że hazard dla OS w obu ramionach jest taki sam w okresie, na który wykonano ekstrapolację. W celu potwierdzenia tego założenia, można przeprowadzić dodatkową analizę danych jednostkowych, której celem byłoby zbadanie funkcji hazardu dla obu ramion oraz sprawdzenie, gdzie może wystąpić nieproporcjonalny hazard. Dla tego typu analizy, modele dopuszczające większą elastyczność funkcji hazardu mogą być dopasowane do danych RAINBOW. Może to prowadzić do włączenia do modelu zmiennych zależnych od czasu, aby odwzorować nieproporcjonalny hazard oraz określić czasy, w których hazard jest podobny dla obu ramion. Wyniki tej analizy mogą zostać wykorzystane, aby wskazać początek okresu, na który wykonywana jest ekstrapolacja. Ponadto zmienne mogły być uwzględnione w modelu w celu wyjaśnienia braku proporcjonalności. Pomimo, że scenariusz analizy przeprowadził do zmiany czasu ekstrapolacji, że względne różnice w OS były podobne do tych w przypadku podstawowym.

Niepewność modelowania OS testowano uwzględniając w analizie wrażliwości parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa, które dopasowano niezależnie do badanych ramion. Uwzględniono przy tym, zarówno modele jednowymiarowe i wielowymiarowe. Modele wielowymiarowe modelach zostały oszacowane niezależnie dla każdego ramienia, a zatem oszacowania parametrów opisujących charakterystyki wejściowe populacji mogą się różnić pomiędzy ramionami.

Model regresji warstwowej (tj. model, który uwzględnia dane jednostkowe z ramion w badaniu ze zmienną kontrolną odpowiedzialną za oznaczenie stosowanej interwencji) umożliwia oszacowanie parametrów kształtu i skali dla określonych zmiennych stratyfikujących oraz innych parametrów wspólnych dla obu ramion. Poprzez stratyfikację parametrów leczenia, każde ramię leczenia może być modelowane niezależnie, ale podstawowe cechy można modelować łącznie dla wszystkich ramion. Warstwowy model ma przewagę nad niezależnymi modelami jako że cała populacja ITT jest używana do oszacowania wpływu czynników prognostycznych, które są wspólne pomiędzy ramionami, a nie szacowania ich niezależnie między ramionami leczenia. W związku z decyzją Zamawiającego analizę ograniczono jedynie do oszacowania parametrów niezależnych rozkłady prawdopodobieństwa dostosowując je do tego samego zestawu czynników prognostycznych. Jednakże, biorąc pod uwagę, że randomizację chorych w badaniu RAINBOW jest prawdopodobne, że wybór modelu warstwowego w porównaniu do niezależnych modeli będzie mieć minimalny wpływ na oszacowaną wartość OS.

Drugą grupę ograniczeń niniejszej analizy stanowią ograniczenia i założenia związane z oszacowaniem kosztów technologii medycznych stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z wytycznymi *PTOK 2013* nie ustalono optymalnego schematu nadzoru po leczeniu. Zwykle zaleca się wizyty kontrolne co 3-6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a później raz w roku. Badania obrazowe, endoskopię oraz badania krwi wykonuje się w zależności od symptomatologii. Należy jednak zwrócić uwagę, że czas oczekiwany przeżycia całkowitego w analizowanym problemie zdrowotnym nie przekracza 12 miesięcy w związku z powyższym częstość monitorowania podana w wytycznych wydaje się być niewystarczająca. Z tekstu wytycznych można wnioskować, że zalecenia te dotyczą chorych, u których doszło do remisji lub chirurgicznego usunięcia guza, a zatem we wcześniejszym stadium choroby nowotworowej. W związku z tym monitorowanie oszacowano, przy założeniu, że badania stosowane w analizowanej populacji będą zbliżone do wskazanych w projekcie *Programu lekowego*.

14. Podsumowanie i wnioski

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu RAM+PAK zamiast komparatorów jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych schematów postępowania terapeutycznego, jak również z dłuższego czasu wolnego od progresji uzyskanego dzięki stosowaniu RAM+PAK.

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu substancja zamiast komparator są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN).

Cyramza® jest lekiem sierocym. Wysokie koszty związane z badaniami nad lekiem i jego rozwojem (przypadające na niewielką grupę chorych) przekładają się na wyższą cenę w porównaniu z lekami stosowanymi w chorobach „powszechnych”. Aby skuteczne leczenie chorób rzadkich, przy zastosowaniu nowoczesnych technologii lekowych mogło być możliwe konieczna jest akceptacja wyższych wartości ICUR dla leków sierocych, co jest wymuszone realiami ekonomicznymi. W związku z tym uzyskane w niniejszej analizie wartości ICUR nie mieszczą się w progach opłacalności wyznaczonych dla leczenia w chorobach

„powszechnych” (zdefiniowanych na poziomie trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca).

Biorąc pod uwagę ograniczenia QALY w wyrażeniu korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii onkologicznych, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej oraz sposób podejścia do ich oceny efektywności kosztowej przez NICE, PBAC, CADTH nie uwzględniający sztywnego progu opłacalności na poziomie 3XPKB – należy stwierdzić, że wykorzystanie ICUR do oceny leku sierocego u chorych w tak złym stanie, w terapii bliskiej końcu życia nie jest odpowiednie. W tej sytuacji w ocenie technologii medycznej należy mieć na uwadze szczególnie korzyść w postaci poprawy jakości życia chorych oraz wydłużenia przeżycia. Ponadto, zgodnie z opinią ekspertów-klinicyistów, w analizowanym wskazaniu ok. ■■■ chorych stosuje BSC. Należy oczekiwać, że u tych chorych korzyści ze stosowania RAM+PAK będą największe.

Finansowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego, przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Ponadto, finansowanie ramucyrumabu wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [44]).

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 8.1.2.. W efekcie nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

W ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia odnaleziono 4 publikacje, w których przedstawiono jakość życia chorych na zaawansowanego

nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia-przełykowo żołądkowego, których metodykę przedstawiono w rozdziale 16.5.5. Jakość życia w stanie przed progresją choroby w odnalezionych badaniach znajduje się w przedziale 0,68-0,9, natomiast uwzględniając tylko publikacje, w których zastosowano kwestionariusz EQ-5D, przedział wartości użyteczności w stanie przed progresją choroby wynosił 0,797-0,815. Użyteczności odpowiadające stanowi zdrowia po progresji choroby znajdują się w przedziale od 0,5 do 0,6. Wartości te odpowiadają wariantom bazowym uwzględnionym w odnalezionych analizach. Ogółem, uwzględniając także zakresy zmienności podane w odnalezionych publikacjach użyteczności znajdują się w przedziale od 0,38 do 0,95. W związku z powyższym, wartości przyjęte w modelu z badania *RAINBOW* wydają się być prawdopodobne.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono analizę wrażliwości, której wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego** ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Cyramza® jest niższa niż:

- ⊕ W porównaniu RAM+PAK vs PAK
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie z RSS,
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie bez RSS.
- ⊕ W porównaniu RAM+PAK vs BSC
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie z RSS,
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie bez RSS.

W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Cyramza® jest niższa niż:

- ⊕ W porównaniu RAM+PAK vs PAK
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie z RSS,
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie bez RSS.
- ⊕ W porównaniu RAM+PAK vs BSC
 - ⊕ [REDACTED] w wariacie z RSS,

*  w wariantcie bez RSS.

W odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej należy rozważyć odmienne podejście do oceny efektywności kosztowej leków, które dopuściłoby na odejście od sztywnego progu opłacalności na poziomie 3xPKB. W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

16. Załączniki

16.1. Analiza w podgrupach

16.1.1. Populacja

Analiza podstawowa została oparta na wynikach dla populacji ITT jednakże w modelu od Zamawiającego [16] przedstawiono także analizę dla dwóch subpopulacji:

- ⊕ Region 1 (obejmującej chorych z Europy, Izraela, Stanów Zjednoczonych oraz Australii)
- ⊕ Chorych u których zaobserwowano spadek masy ciała o mniej niż 10% w ciągu 3 miesięcy

Wyniki dla OS, PFS i TOT w podgrupach zostały opracowane przez Zamawiającego i uwzględnione w *modelu globalnym*.

Region 1

W badaniu RAINBOW zdefiniowano trzy regiony geograficzne:

- ⊕ Region 1: Ameryka północna, Europa, Australia i Izrael (398 chorych),
- ⊕ Region 2: Argentyna, Brazylia, Chile, Meksyk (44 chorych),
- ⊕ Region 3 (Azja): Hong Kong, Japonia, Korea Południowa, Singapur, Tajwan (223 chorych)

Uznano, że region geograficzny może mieć istotny wpływ na modelowanie i adaptację *modelu globalnego* do warunków w poszczególnych krajach, ze względu na różnice w praktyce klinicznej, szczególnie w okresie po progresji choroby pomiędzy poszczególnymi regionami. W związku z tym wyniki z Regionu 1 mogą być bardziej istotne dla oceny problemu decyzyjnego m.in. w krajach europejskich.

Spadek masy ciała

Spadek masy ciała o mniej niż 10% w ciągu 3 miesięcy może stanowić istotny czynnik w związku z:

- ⊕ Spadek masy ciała o ponad 10% w ciągu 3 miesięcy uznaje się za negatywny czynnik prognostyczny w chorobach nowotworowych i był uwzględniony w badaniu *REGARD*. W analizie wielowymiarowej danych z badania *RAINBOW* spadek masy ciała zidentyfikowano jako niezależny czynnik prognostyczny
- ⊕ Wyniki z tej podgrupy były spójne pomiędzy badaniami *REGARD* i *RAINBOW*
- ⊕ Chorzy ze spadkiem masy ciała o ponad 10% mogą skorzystać ze stosowania ramucyrumabu jednak ogólna wielkość korzyści może nie być taka jak w przypadku chorych ze spadkiem masy ciała o mniej niż 10%.
- ⊕ Spadek masy ciała w ciągu 3 miesięcy może być obiektywnie udokumentowany

w analizie opracowanej przez *Zamawiającego* skuteczność leczenia w podgrupie charakteryzującej się spadkiem masy ciała o mniej niż 10% była zbliżona do populacji ITT. W przypadku PFS HR dla chorych z tej subpopulacji wyniósł 0,59 (95% CI: 0.49-0.71), natomiast dla populacji ITT 0,64 (95% CI: 0.54-0.75). W przypadku OS również wyniki dla chorych ze spadkiem masy ciała (HR=0.80 (95% CI: 0.66-0.97)) były zbliżone do wyników uzyskanych w ITT (HR=0.81 (95% CI: 0.78-0.96)) W związku z brakiem statystycznych dowodów, świadczących o różnicach w skuteczności leczenia pomiędzy subpopulacjami (spadek masy ciała poniżej 10% i powyżej 10%) przyjęto, że nie będą one miały wpływu na skuteczność leczenia.

16.1.1. Modelowanie w podgrupach

Subpopulacje: Region 1 i spadek masy ciała <10% zostały uwzględnione jako scenariusze w analizie wrażliwości. W związku z tym oszacowano parametry dotyczące punktów końcowych OS, PFS i TOT dla tych subpopulacji. Do każdej podgrupy dopasowano niezależnie odpowiednie modele regresji. W analizie w podgrupach wszystkie rozkłady i założenia są takie same jak w analizie podstawowej, z jednym wyjątkiem będącym wykorzystaniem parametrycznej funkcji OS zamiast danych KM.

W analizie dla podgrupy obejmującej chorych z Regionu 1, HR dla BSC (komparator nie uwzględniony w badaniu *RAINBOW*) otrzymano z metaanalizy sieciowej uwzględniającej dane pochodzące z *Regionu 1*. W analizie dla podgrupy obejmującej chorych ze spadkiem masy ciała <10% wykorzystano dane z metaanalizy sieciowej w populacji ITT.

Oszacowanie skuteczności klinicznej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania HR dla PFS z metaanalizy sieciowej wykorzystując dane dla chorych z Regionu 1 z badań *RAINBOW* i *REGARD*.

Tabela 64.
Współczynniki hazardu PFS dla komparatorów uzyskane z metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego (vs RAM+PAK) dla regionu 1.

Komparator	Metaanaliza z odchyleniem standardowym 0,01	Metaanaliza z odchyleniem standardowym 0,287	Porównanie pośrednie z odchyleniem standardowym 0
	HR (95% przedział wiarygodności)	HR (95% przedział wiarygodności)	HR (95% przedział ufności)
PAK	1,59 (1,27;1,96)	1,59 (1,27;1,96)	1,59 (1,27;1,96)
BSC	3,70 (2,38;5,88)	3,85 (2,00;7,14)	3,85 (1,79; 8,33)

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania HR dla OS z metaanalizy sieciowej wykorzystując dane dla chorych z Regionu 1 z badań *RAINBOW* i *REGARD*.

Tabela 65.
Współczynniki hazardu OS dla komparatorów uzyskane z metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego (vs RAM+PAK) dla regionu 1.

Komparator	HR	Dolna granica 95% przedziału wiarygodności	Górna granica 95% przedziału wiarygodności
PAK	1,37	1,10	1,72
BSC	3,23	1,54	6,67

Czas przeżycia wolny od progresji choroby

W analizie podstawowej (dla populacji ITT) uwzględniono rozkłady: log-logistyczny, log-normalny oraz Weibulla. Rozkłady te uwzględniono również w analizie w podgrupach dla PFS. Oceniano dopasowanie zarówno rozkładów jednowymiarowych (uwzględniających jedną zmienną – interwencja) oraz wielowymiarowych (uwzględniających parametry opisujące charakterystyki początkowe populacji).

Oszacowania parametrów modeli oraz dopasowane krzywe dla PFS przedstawiono w rozdziale 16.1.3.1.

Przeciętny PFS w ramieniu RAM+PAK oszacowany za pomocą jednowymiarowego rozkładu Weibulla (uwzględnionego w analizie podstawowej) zmniejszył się do 5,7 miesięcy w subpopulacji obejmującej Region 1 oraz do 4,42 miesięcy w subpopulacji obejmującej spadek masy ciała <10% z ok. 6 miesięcy w populacji ITT. Jednocześnie PFS dla PAK pozostał zbliżony do populacji ITT w podgrupie obejmującej Region 1 oraz o wiele mniejszy w podgrupie obejmującej spadek masy ciała <10% niż w populacji ITT.

Czas przeżycia całkowitego

W każdej podgrupie do każdego ramienia dopasowano niezależnie parametryczną funkcję OS. Rozkłady uwzględnione w analizie w podgrupach były takie same jak w analizie podstawowej, mianowicie: rozkład Weibulla i log-logistyczny. Ponadto, przeprowadzono regresję rozkładów jedno i wielowymiarowych.

Oszacowania parametrów modeli oraz dopasowane krzywe dla OS przedstawiono w rozdziale 16.1.3.2.

Przeciętny OS w ramieniu RAM+PAK oszacowany za pomocą jednowymiarowego rozkładu Weibulla (uwzględnionego w analizie podstawowej) w subpopulacji obejmującej Region 1 był podobny do populacji ITT (odpowiednio 10,62 miesięcy i 11,63 miesięcy). W subpopulacji ze spadkiem masy ciała <10% zaobserwowano duży spadek OS w stosunku do populacji ITT (przeciętny OS dla RAM+PAK oszacowano na 8,78 w tej subpopulacji)

Czas leczenia

[Redacted content]

16.1.2. Analiza podgrup w badaniu RAINBOW

Tabela 66.
PFS z podziałem na regiony.

Region	Mediana w miesiącach (95% przedział ufności)		HR (95% przedział ufności)
	RAM+PAK	Placebo+PAK	RAM+PAK vs Placebo+PAK
Region 1	4,2 (3,9; 5,3)	2,8 (2,6; 3,1)	0,631 (0,506; 0,786)
Region 2	3,8 (1,5; 6,8)	4,2 (2,3; 5,7)	0,725 (0,355; 1,482)
Region 3	5,5 (4,2; 5,7)	2,8 (2,8; 4,1)	0,628 (0,473; 0,834)

Tabela 67.
OS z podziałem na regiony.

Region	Mediana w miesiącach (95% przedział ufności)		HR (95% przedział ufności)
	RAM+PAK	Placebo+PAK	RAM+PAK vs Placebo+PAK
Region 1	8,6 (7,4; 9,8)	5,9 (5,0; 7,1)	0,726 (0,580; 0,909)
Region 2	7,1 (3,7; 16,2)	8,1 (4,2; 9,6)	0,797 (0,383; 1,660)
Region 3	12,1 (10,0; 13,3)	10,5 (7,8; 14,1)	0,986 (0,727; 1,337)

16.1.3. Wyniki kliniczne dla podgrup

16.1.3.1. PFS

Tabela 68.
Wartości parametrów PFS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla Regionu 1.

Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	0,812 (0,657; 0,966)	0,820 (0,669; 0,972)	1,281 (1,134; 1,427)
Interwencja	1,626 (1,311; 2,017)	1,654 (1,338; 2,046)	0,633 (0,511; 0,784)
Parametr skali	1,021 (0,932; 1,119)	0,595 (0,538; 0,658)	0,953 (0,87; 1,044)

Tabela 69.
Wartości parametrów PFS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w Regionie 1.

Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	0,340 (0,007; 0,673)	0,339 (0,007; 0,671)	0,944 (0,628; 1,260)
Interwencja	1,680 (1,359; 2,077)	1,683 (1,365; 2,075)	0,581 (0,466; 0,723)
Spadek masy ciała o <10%	0,344 (0,049; 0,639)	0,390 (0,089; 0,692)	0,169 (-1,104; 0,441)
Liczba obszarów przerzutów od 0 do 2	0,105 (-0,115; 0,324)	0,074 (-0,142; 0,291)	0,103 (-0,104; 0,311)
Płeć żeńska	-0,210 (-0,446; 0,026)	-0,190 (-0,421; 0,042)	-0,311 (-0,529; -0,093)
Brak przerzutów do wątroby	0,304 (0,086; 0,523)	0,289 (0,074; 0,505)	0,339 (0,131; 0,548)
Parametr skali	0,996 (0,909; 1,091)	0,580 (0,524; 0,642)	0,918 (0,838; 1,007)

Tabela 70.
Wartości parametrów PFS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi.

Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	0,794 (0,481; 1,107)	0,791 (0,487; 1,095)	1,149 (0,841; 1,456)
Interwencja	1,129 (0,737; 1,728)	1,127 (0,733; 1,731)	0,735 (0,484; 1,116)
Parametr skali	1,027 (0,856; 1,230)	0,611 (0,501; 0,746)	1,006 (0,842; 1,203)

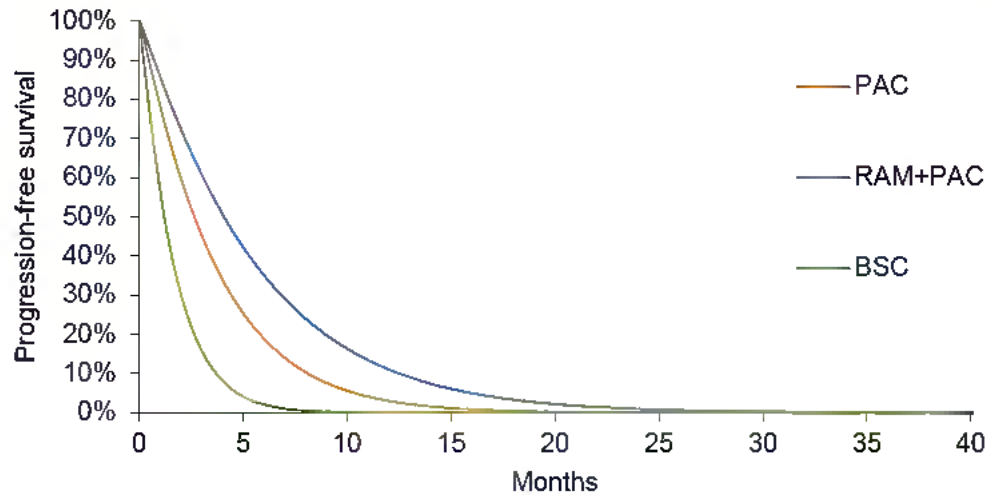
Tabela 71.

Wartości parametrów PFS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi.

Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	0,726 (0,284; 1,168)	0,724 (0,288; 1,160)	0,997 (0,538; 1,457)
Interwencja	1,092 (0,712; 1,675)	1,070 (0,695; 1,648)	0,724 (0,468; 1,118)
Liczba obszarów przerzutów od 0 do 2	0,205 (-0,284; 0,694)	0,217 (-0,269; 0,702)	0,198 (-0,284; 0,680)
Płeć żeńska	0,246 (-0,232; 0,724)	0,320 (-0,161; 0,802)	0,134 (-0,339; 0,608)
Brak przerzutów do wątroby	-0,198 (-0,686; 0,291)	-0,237 (-0,726; 0,252)	-0,027 (-0,519; 0,464)
Parametr skali	1,014 (0,846; 1,216)	0,599 (0,490; 0,731)	1,000 (0,837; 1,195)

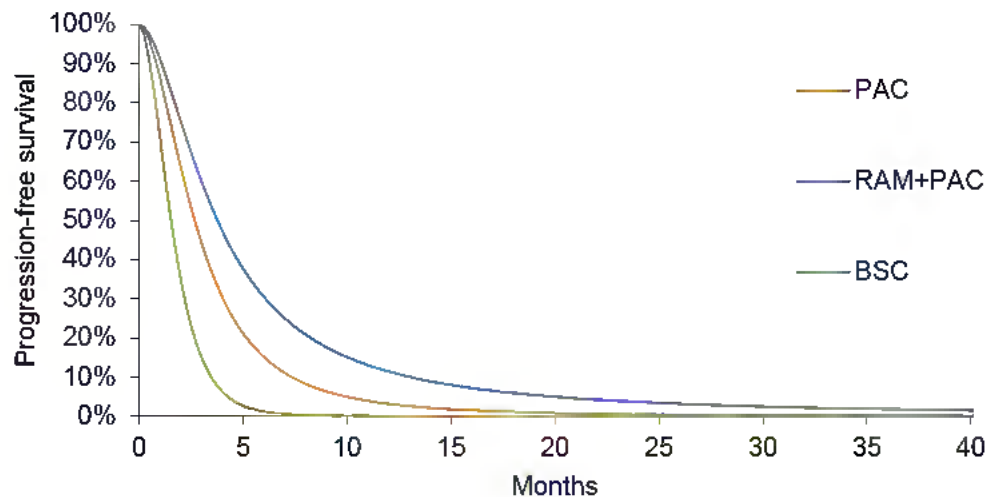
Rysunek 19.

Region 1, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu Weibulla

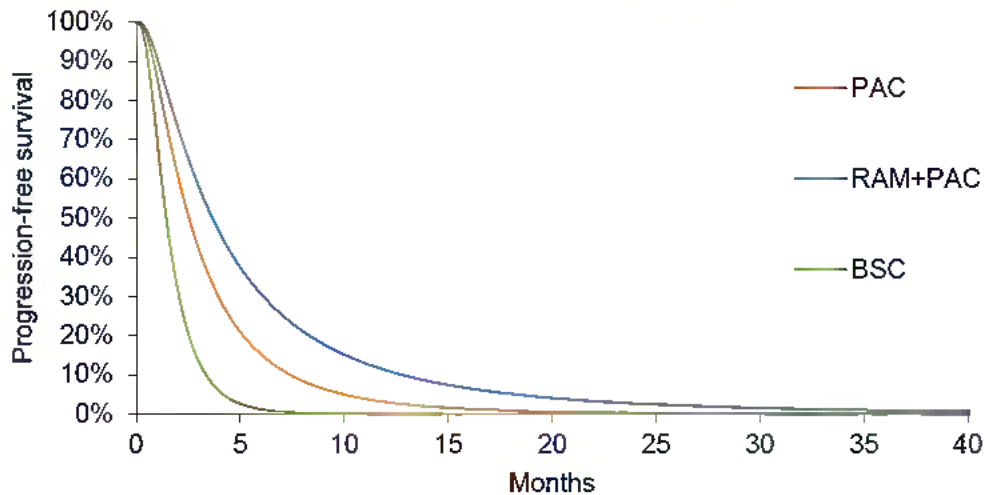


Rysunek 20.

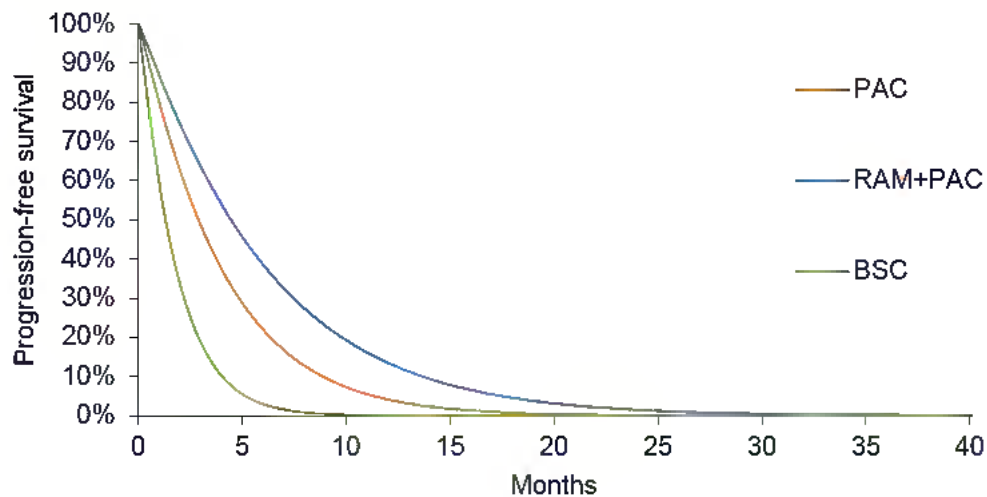
Region 1, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego



Rysunek 21.
Region 1, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-normalnego

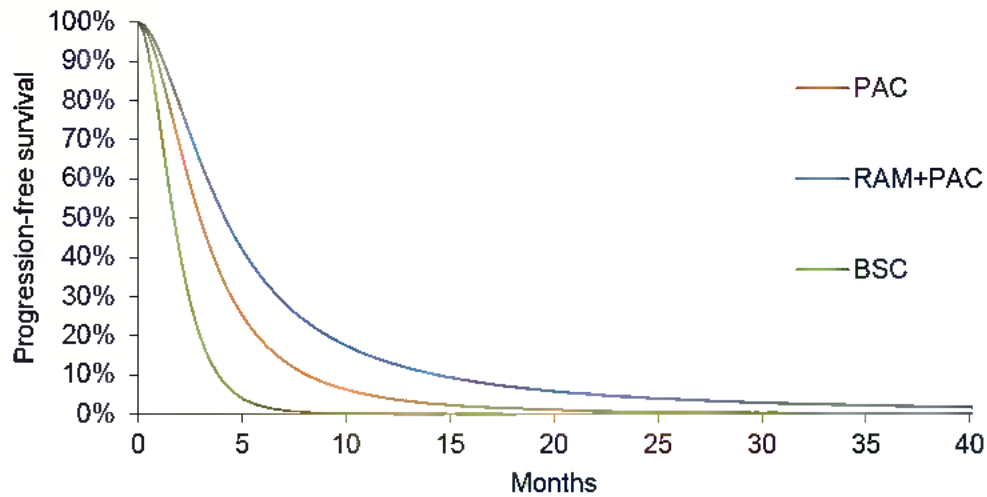


Rysunek 22.
Spadek masy ciała <10%, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu Weibulla



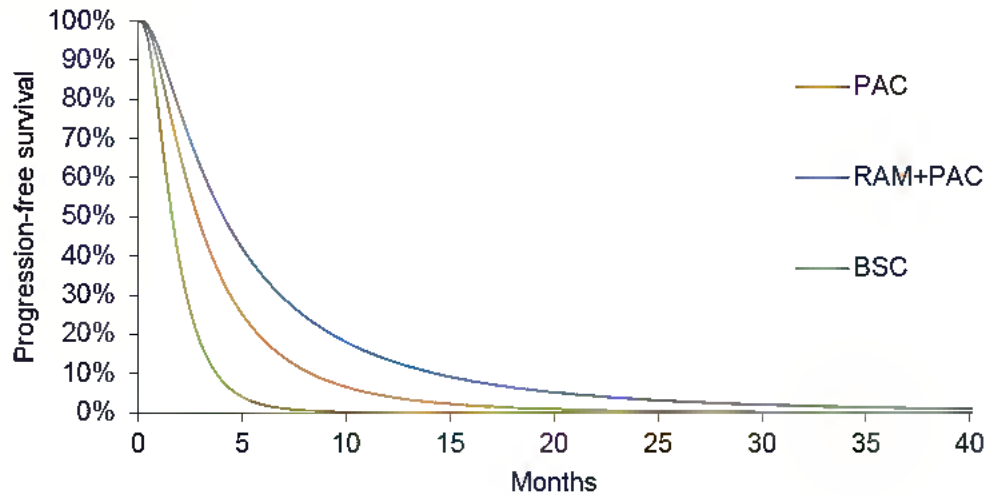
Rysunek 23.

Spadek masy ciała < 10%, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego



Rysunek 24.

Spadek masy ciała < 10%, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-normalnego



16.1.3.2. OS

Tabela 72.

Wartości parametrów PFS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi.

Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	0,726 (0,284; 1,168)	0,724 (0,288; 1,160)	0,997 (0,538; 1,457)
Interwencja	1,092 (0,712; 1,675)	1,070 (0,695; 1,648)	0,724 (0,468; 1,118)
Liczba obszarów przerzutów od 0 do 2	0,205 (-0,284; 0,694)	0,217 (-0,269; 0,702)	0,198 (-0,284; 0,680)
Płeć żeńska	0,246 (-0,232; 0,724)	0,320 (-0,161; 0,802)	0,134 (-0,339; 0,608)
Brak przerzutów do wątroby	-0,198 (-0,686; 0,291)	-0,237 (-0,726; 0,252)	-0,027 (-0,519; 0,464)
Parametr skali	1,014 (0,846; 1,216)	0,599 (0,490; 0,731)	1,000 (0,837; 1,195)

Tabela 73.

Wartości parametrów OS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla regionu 1 w ramieniu PAK.

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	1,789 (1,651; 1,928)	2,185 (2,059; 2,312)
Parametr skali	0,565 (0,497; 0,643)	0,811 (0,717; 0,918)

Tabela 74.

Wartości parametrów OS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla regionu 1 w ramieniu RAM+PAK.

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	2,129 (2,007; 2,251)	2,450 (2,341; 2,559)

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Parametr skali	0,497 (0,436; 0,567)	0,688 (0,605; 0,782)

Tabela 75.
Wartości parametrów OS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w regionie 1 w ramieniu PAK.

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	1,248 (0,800; 1,695)	1,597 (1,225; 1,969)
ECOG 0	0,336 (0,065; 0,607)	0,234 (-0,013; 0,482)
Spadek masy ciała o <10%	0,336 (-0,018; 0,690)	0,463 (0,126; 0,800)
Liczba obszarów przerzutów od 0 do 2	0,200 (-0,073; 0,472)	0,101 (-0,147; 0,348)
Brak wodobrzusza	0,140 (-0,167; 0,447)	0,233 (-0,055; 0,521)
Zróźnicowanie guza: nieznané	0,296 (-0,247; 0,840)	0,348 (-0,116; 0,811)
Zróźnicowanie guza: duże	0,273 (-0,247; 0,792)	0,031 (-0,458; 0,521)
Zróźnicowanie guza: umiarkowane	0,315 (0,014; 0,616)	0,176 (-0,107; 0,458)
Brak wycięcia żołądka	-0,412 (-0,687; -0,137)	-0,403 (-0,667; -0,139)
Parametr skali	0,520 (0,457; 0,592)	0,753 (0,665; 0,852)

Tabela 76.
Wartości parametrów OS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w regionie 1 w ramieniu RAM+PAK.

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	1,168 (0,803; 1,533)	1,556 (1,213; 1,900)

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
ECOG 0	0,310 (0,081; 0,538)	0,234 (0,022; 0,446)
Spadek masy ciała o <10%	0,497 (0,179; 0,814)	0,402 (0,132; 0,673)
Liczba obszarów przerzutów od 0 do 2	0,202 (-0,019; 0,424)	0,168 (-0,053; 0,389)
Brak wodobrzusza	0,435 (0,201; 0,668)	0,448 (0,233; 0,663)
Zróźnicowanie guza: nieznanne	-0,237 (-0,666; 0,192)	-0,213 (-0,582; 0,156)
Zróźnicowanie guza: duże	0,128 (-0,286; 0,542)	0,162 (-0,227; 0,551)
Zróźnicowanie guza: umiarkowane	0,194 (-0,068; 0,457)	0,268 (0,023; 0,514)
Brak wycięcia żołądka	-0,040 (-0,268; 0,188)	-0,036 (-0,246; 0,174)
Parametr skali	0,432 (0,379; 0,493)	0,617 (0,543; 0,700)

Tabela 77.

Wartości parametrów OS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi w ramieniu PAK.

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	1,664 (1,431; 1,896)	2,059 (1,823; 2,295)
Parametr skali	0,466 (0,361; 0,601)	0,756 (0,598; 0,954)

Tabela 78.

Wartości parametrów OS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi w ramieniu RAM+PAK.

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	1,751 (1,452; 2,050)	2,191 (1,917; 2,465)

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Parametr skali	0,636 (0,496; 0,816)	0,919 (0,727; 1,163)

Tabela 79.

Wartości parametrów OS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w regionie 1 w ramieniu PAK.

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	2,321 (1,389; 3,252)	2,774 (1,990; 3,558)
Region 3	0,080 (-0,711; 0,871)	0,118 (-0,557; 0,794)
Region 1	-0,582 (-1,395; 0,230)	-0,705 (-1,372; 0,039)
ECOG 0	0,427 (-0,038; 0,892)	0,280 (-0,112; 0,673)
Liczba obszarów przerzutów od 0 do 2	0,328 (-0,114; 0,770)	0,303 (-0,089; 0,695)
Brak wodobrzusza	-0,108 (-0,539; 0,323)	-0,153 (-0,576; 0,270)
Zróźnicowanie guza: nieznanne	-0,409 (-1,054; 0,236)	-0,224 (-0,805; 0,357)
Zróźnicowanie guza: duże	-0,158 (-0,992; 0,677)	-0,320 (-1,164; 0,525)
Zróźnicowanie guza: umiarkowane	-0,044 (-0,535; 0,446)	-0,062 (-0,517; 0,394)
Brak wycięcia żołądka	-0,737 (-1,177; 0,297)	-0,811 (-1,254; -0,368)
Parametr skali	0,367 (0,284; 0,475)	0,534 (0,419; 0,681)

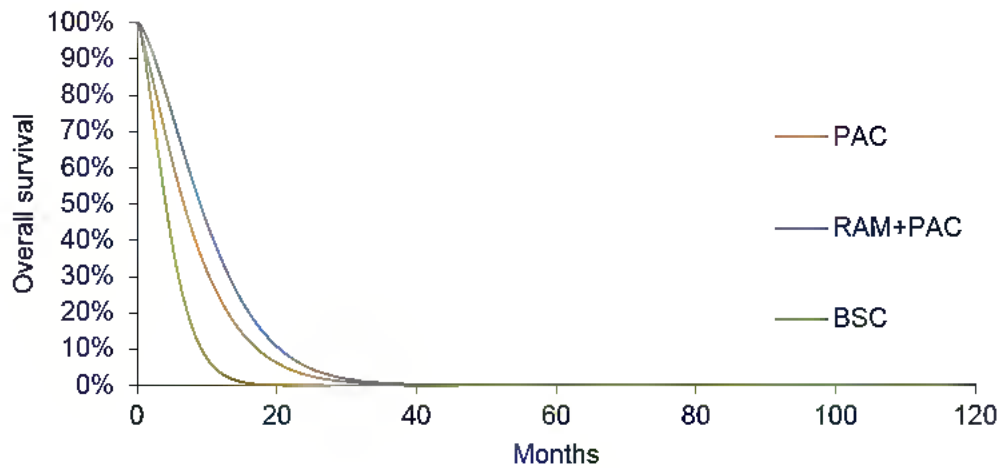
Tabela 80.

Wartości parametrów OS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w regionie 1 w ramieniu RAM+PAK.

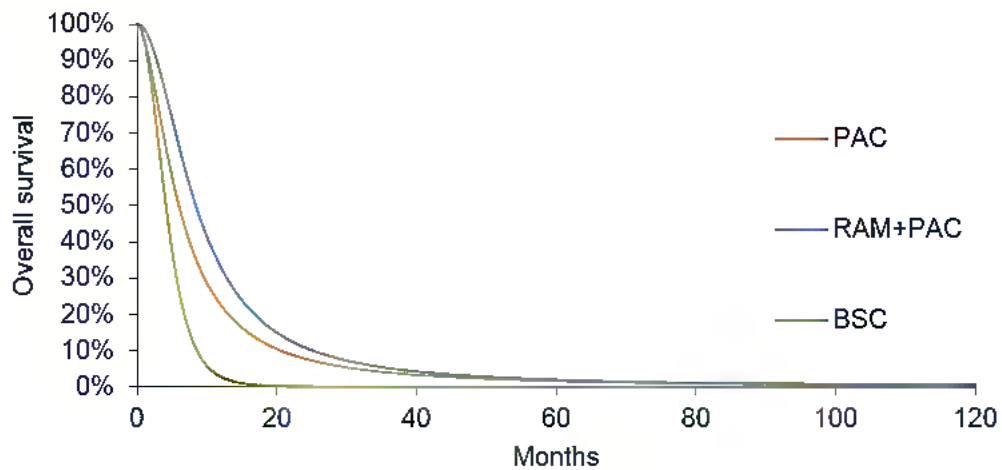
Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
----------	-------------------------	------------------

Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Weibulla
Stała	1,615 (0,627; 2,604)	1,812 (0,934; 2,689)
Region 3	-0,212 (-1,161; 0,737)	-0,304 (-1,108; 0,500)
Region 1	-0,542 (-1,440; 0,356)	-0,600 (-1,357; 0,157)
ECOG 0	0,717 (0,038; 1,396)	0,576 (-0,058; 1,209)
Liczba obszarów przerzutów od 0 do 2	0,092 (-0,526; 0,711)	0,097 (-0,471; 0,665)
Brak wodobrzusza	0,547 (-0,060; 1,153)	0,743 (0,202; 1,284)
Zróżnicowanie guza: umiarkowane	0,264 (-0,320; 0,847)	0,249 (-0,264; 0,762)
Brak wycięcia żołądka	-0,174 (-0,751; 0,404)	0,081 (-0,417; 0,580)
Parametr skali	0,565 (0,441; 0,723)	0,753 (0,589; 0,961)

Rysunek 25.
Region 1, krzywe OS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu Weibulla

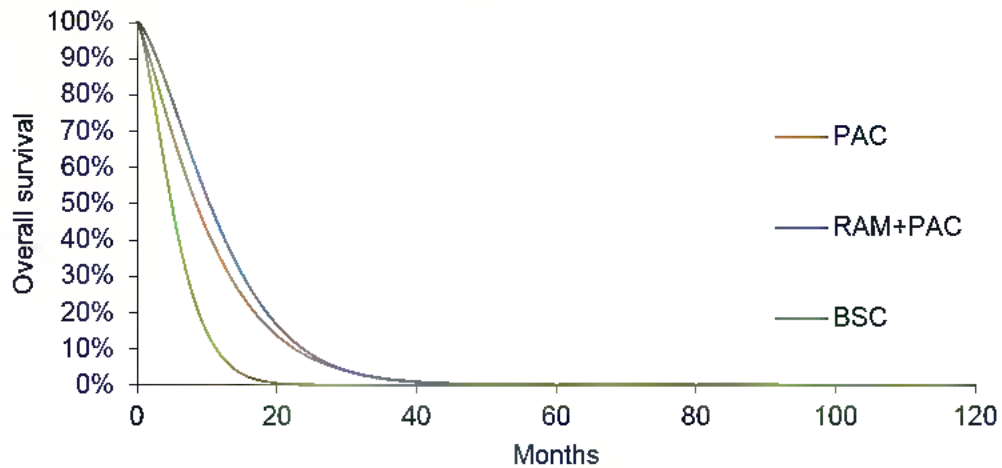


Rysunek 26.
Region 1, krzywe OS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego



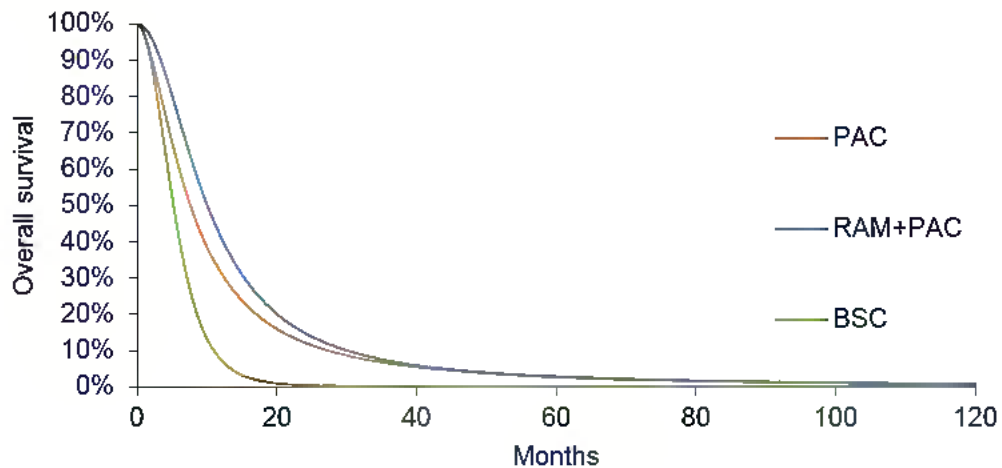
Rysunek 27.

Spadek masy ciała <10%, krzywe OS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu Weibulla



Rysunek 28.

Spadek masy ciała <10%, krzywe OS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego



16.1.3.3. TOT

Tabela 81.

Wartości parametrów TOT dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla regionu 1.

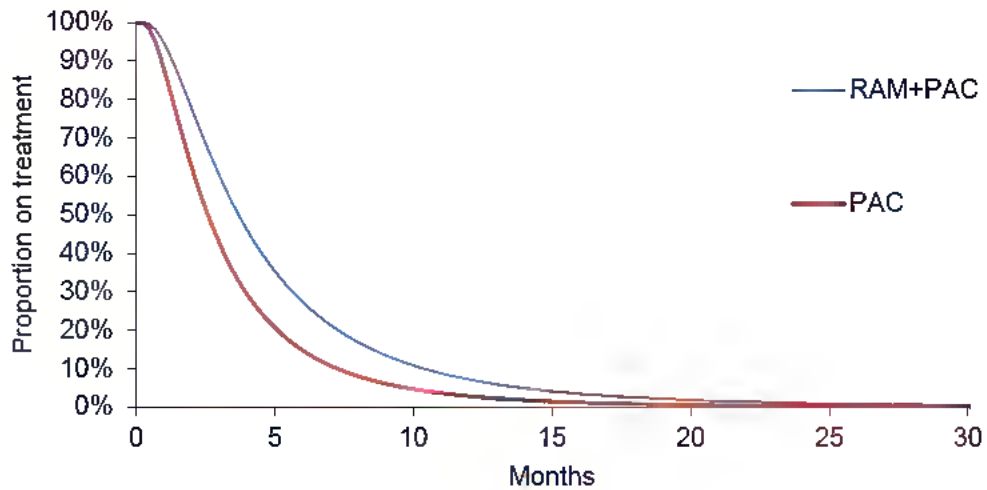
Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny
Stała	2,499 (2,411; 2,587)	2,505 (2,417; 2,592)
Interwencja	1,430 (1,262; 1,620)	1,421 (1,255; 1,610)
Parametr skali	0,814 (0,770; 0,861)	0,466 (0,437; 0,497)

Tabela 18.

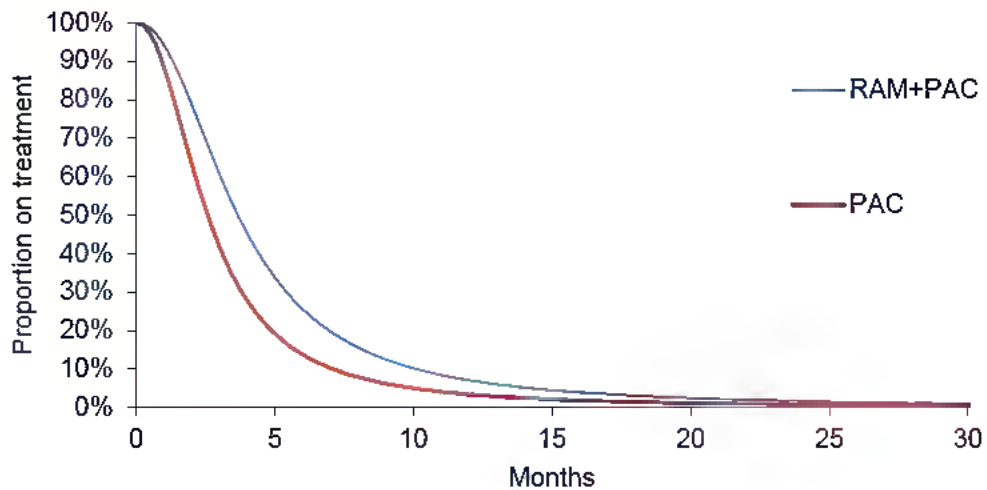
Wartości parametrów TOT dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi.

Parametr	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny
Stała	2,420 (2,173; 2,667)	2,426 (2,187; 2,666)
Interwencja	1,067 (0,758; 1,502)	1,034 (0,736; 1,451)
Parametr skali	0,865 (0,750; 0,998)	0,495 (0,419; 0,584)

Rysunek 29.
Region 1, krzywe TOT oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-normalnego

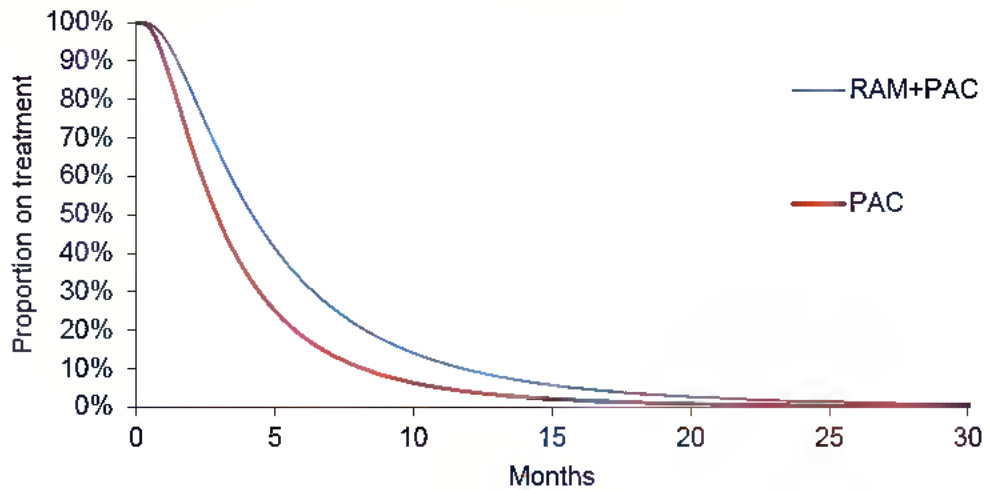


Rysunek 30.
Region 1, krzywe TOT oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego



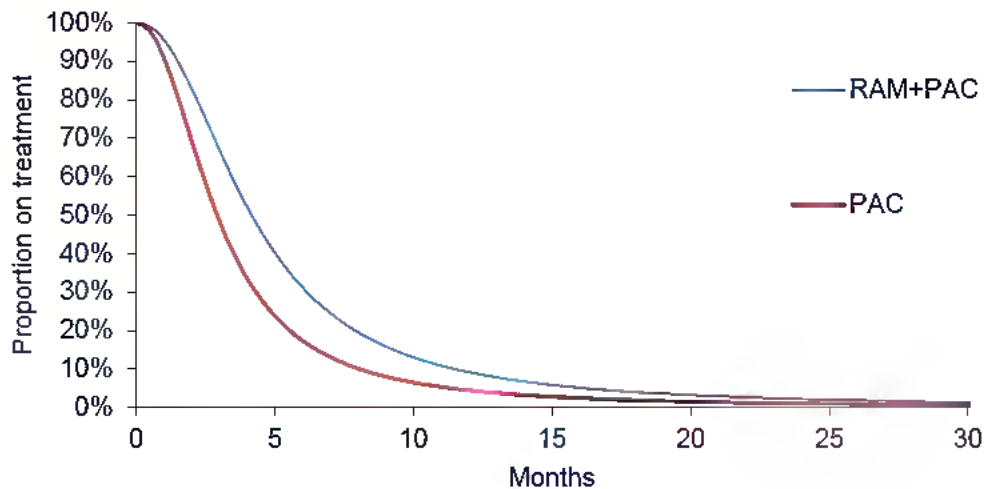
Rysunek 31.

Spadek masy ciała <10%, krzywe TOT oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-normalnego



Rysunek 32.

Spadek masy ciała <10%, krzywe TOT oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego



16.1.4. Deterministyczna analiza wrażliwości

Tabela 82.

Deterministyczna analiza wrażliwości dla analizowanych podgrup.

Deterministyczna analiza wrażliwości	Wartość bazowa	Model do analizy wrażliwości	Uzasadnienie do analizy
	ITT	Region 1, wielowymiarowy	Stworzenie wyników analizy kosztów-efektywności dla podgrup z regionu 1 oraz o spadku wagi poniżej 10% w trzech poprzednich miesiącach przy użyciu konkretnych modeli dla OS, PFS i TOT
		Region 1, jednowymiarowy	
		Grupa ze spadkiem wagi <10% wielowymiarowy	
		Grupa ze spadkiem wagi <10% jednowymiarowy	

16.1.5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości w podgrupach przedstawiono w rozdziale 11.1 (patrz Tabela 56, Tabela 57, Tabela 58, Tabela 59). W przypadku dwóch scenariuszy wykazano zmianę wskaźnika ICER RAM+PAK vs PAK o +/- 25%: Region 1, model jednowymiarowy i Region 1, model wielowymiarowy. W tych scenariuszach wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej dla pacjentów z Regionu 1, które różniły się od odpowiadających im danych z zarówno populacji ITT oraz populacji chorych ze spadkiem masy ciała o <10%. Spadek ICER jest związana z wykorzystaniem HR (dla OS i PFS) dla Regionu 1 oszacowanych na podstawie metaanalizy sieciowej, przekładających się na spadek oczekiwanych PFS i OS w ramieniu PAK. W rozdziale poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy w podgrupach.

16.1.6. Dyskusja

Jako część badania RAINBOW przeprowadzono analizę w podgrupach w celu zbadania różnic w skuteczności leczenia. W analizie w podgrupach wykazano że początkowa lokalizacja guza ma statystycznie istotny wpływ na efekt leczenia OS w analizie stratyfikowanej (p-wartość interakcji 0,0214), i niestratyfikowanej (p-wartość 0,0228). Wydaje

się, że jest to efekt wzrostu korzyści z leczenia u chorych z GPPŻ (66 chorych) w stosunku to chorych z GŻ (264 chorych). Były to jedyne czynniki, które charakteryzowały się statystycznie istotnym wpływem na OS zarówno w stratyfikowanej jak i niestratyfikowanej analizie. W ocenie PFS zidentyfikowane istotne interakcje z efektem leczenia z czynnikami: początkowa lokalizacja guza oraz przerzuty do wątroby (p-wartość<0,05) w analizie niestratyfikowanej. W stratyfikowanej analizie, dodatkowo wskazano przerzuty otrzewnowe i obecność wodobrzusza. Te interakcje nie zostały uwzględnione w *modelu centralnym*.

W *modelu centralnym* uwzględniono następujące subpopulacje: Region 1, spadek masy ciała poniżej 10% w ciągu 3 miesięcy. Analiza polegała na wykluczeniu obserwacji nie spełniających zadanych kryteriów i dopasowaniu niezależnych modeli regresji do pozostałych danych. Ograniczeniem tego podejścia jest fakt, że dane dotyczące chorych nie spełniających zadanych kryteriów są wykluczone co może doprowadzić do spadku mocy testów statystycznych oraz doprowadzić do obciążenia wnioskowa wynikającego z braku zbilansowania tych populacji. Chorzy w *RAINBOW* byli zrandomizowani w ramach regionów geograficznych dlatego też oczekuje się że charakterystyki populacji będą zbilansowane w ramach Regionu 1. Jednakże chorzy nie byli zrandomizowani na podstawie utraty masy ciała. W związku z tym subpopulacja chorych ze spadkiem masy ciała poniżej 10% może nie być zbilansowana.

16.2. Wycena BSC

Transfuzja krwi

Koszt transfuzji krwi oszacowano uwzględniając wycenę świadczeń *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin oraz Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych* zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 81/2014/DSOZ* [72]. Koszt punktu rozliczeniowego dla umów w rodzaju leczenie szpitalne przedstawiono w rozdziale 8 (patrz **Tabela 18**). Przeoczenie jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych powinno zwiększyć biorcy stężenie hemoglobiny o 1 g/dl [42].

W tabeli poniżej przedstawiono koszt transfuzji krwi uwzględniony w analizie:

Tabela 83.
Wycena transfuzji krwi

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5.52.01.0001464	5	260
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych (koszt za jednostkę)	5.53.01.0000940	3,47	180,44

Norma stężenia hemoglobiny wg *WHO* wynosi co najmniej 11 g/dl. W przypadku ciężkiej niedokrwistości (stopień III) stężenie hemoglobiny znajduje się w przedziale 6,5-7,9 g/dl [28]. W analizie przyjęto zatem, że wymagana liczba przetoczonych jednostek wynosi przeciętnie 3,8. Tym samym koszt całkowity transfuzji krwi oszacowano na 945,67 PLN. Należy przy tym podkreślić, że taki sposób wyznaczenia kosztu jest konserwatywny, ponieważ poprawa zdrowia chorego najprawdopodobniej nastąpi już przy podniesieniu poziomu hemoglobiny powyżej 8 g/dl odpowiadającemu niedokrwistości w stopniu II. W związku z tym niniejsze oszacowania można interpretować jako maksymalny koszt transfuzji krwi. Odchylenie standardowe oszacowano przy założeniu, że jedynie wymagana liczba przetoczonych jednostek krwi może ulec zmianie w granicach podanego powyżej zakresu. Tym samym odchylenie standardowe kosztu wynosi 178,63 PLN.

Żywnienie pozajelitowe

Zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 81/2014/DSOZ* [72] świadczenie kompletne żywienie pozajelitowe posiada wartość 4 punktów za osobodzień, co odpowiada kwocie 208 za osobodzień lub 6331 na miesiąc leczenia. Koszt punktu rozliczeniowego dla umów w rodzaju leczenie szpitalne przedstawiono w rozdziale 8 (patrz **Tabela 18**).

Leczenie przeciwbólowe

Wycenę kosztu leczenia przeciwbólowego opisano w rozdziale 16.3.1.

Radioterapia

Koszt teleradioterapii oszacowano jako sumę kosztów świadczeń *Teleradioterapia paliatywna* oraz *Hospitalizacja do teleradioterapii > 17 r.ż.* wycenionych zgodnie z Zarządzeniem NFZ 81/2014/DSOZ [72]. Koszt punktu rozliczeniowego dla umów w rodzaju leczenie szpitalne przedstawiono w rozdziale 8 (patrz **Tabela 18**). W tabeli poniżej przedstawiono koszt radioterapii uwzględniony w analizie:

Tabela 84.
Wycena transfuzji radioterapii

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)
Teleradioterapia paliatywna	5.07.01.0000021	52	2704,00
Hospitalizacja do teleradioterapii > 17 r.ż.	5.52.01.0001440	3	156,00
Razem	n.d.	55	2860,00

16.3. Wycena zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono następujące działania niepożądane:

- ⊕ ból nowotworowy i ból brzucha,
- ⊕ anemia i utrata krwi,
- ⊕ neutropenia i leukopenia,
- ⊕ infekcje,
- ⊕ gorączka neutropeniczna,
- ⊕ anoreksja,
- ⊕ hiponatremia,
- ⊕ nadciśnienie.

16.3.1. Ból nowotworowy i ból brzucha

Zgodnie z wytycznymi WHO w leczeniu średniego i poważnego bólu nowotworowego zalecane jest stosowanie silnych opioidów takich jak morfina dopóki chory nie jest wolny od bólu [51]. Inne przykładowe substancje znajdujące się na III stopniu drabiny analgetycznej to fentanyl (system przezskórny) i buprenorfina (w postaci tabletek podjęzykowych) [52]. W związku z powyższym w analizie uwzględniono, że w leczeniu bólu stosowane są morfina, fentanyl i buprenorfina, we wszystkich refundowanych postaciach, niezależnie od drogi podania, ze względu na to, że mają podobne lub jednakowe wskazania refundacyjne (np. nowotwory złośliwe, ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków) [36].

Koszt jednostkowy (PLN/mg) w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie płatnika publicznego powyższych substancji przedstawiono w rozdziale 0 (patrz **Tabela 21**, **Tabela 22**). Dawkowanie przyjęto na podstawie definiowanej dobowej dawki (DDD) leków według WHO [53].

Udziały w rynku poszczególnych substancji oszacowano w oparciu o dane refundacyjne NFZ [17] biorąc pod uwagę liczbę DDD każdej z nich. Następnie wyznaczono przeciętny koszt leczenia przeciwbólowego na miesiąc. W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku poszczególnych substancji oraz zapotrzebowanie na miesiąc terapii:

Tabela 85.
Udziały w rynku i dawkowanie leków przeciwbólowych

Substancja	Liczba zrefundowanych DDD.	Udział w rynku	Dawkowanie na miesiąc (mg)
Morphinum p.o.	966 599	11,94%	3043,75
Morphinum i.v.	32 928	0,41%	913,125
Fentanylum t.d.	3 378 527	41,74%	36,525
Fentanylum s.l.	105 555	1,30%	18,2625
Fentanylum n.	176 076	2,18%	18,2625
Buprenorphinum s.l.	187 800	2,32%	36,525
Buprenorphinum t.d.	3 246 927	40,11%	36,525

Koszt miesięczny leczenia przeciwbólowego wyznaczono jako sumę iloczynów kosztów jednostkowych, dawkowania na miesiąc oraz udziałów w rynku w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Ponadto wyznaczono odchylenie standardowe kosztów miesięcznych w obydwu perspektywach przy założeniu, że jedynym czynnikiem losowym są koszty jednostkowe (udziały w rynku i dawkowanie są stałe). Oszacowanie kosztu miesięcznego przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 86.
Miesięczny koszt leczenia bólu (PLN)

Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
Koszt na jednostkę	Odchylenie st.	Koszt na jednostkę	Odchylenie st.
197,66	92,33	221,81	99,39

16.3.2. Anemia i utrata krwi

W leczeniu niedokrwistości (anemii) stosowane są przetoczenia krwi lub podanie czynników stymulujących erytropoezę [19, 34, 43]. W analizie uwzględniono zgodnie z publikacją Nowicki 2010 trzy substancje refundowane w ramach *Wykazu leków refundowanych*: epoetynę alfa, epoetynę beta i darbepoetynę alfa.

Leczenie epoetyną alfa (zgodnie z *Chpl Binocrit*® [9]) jest ściśle uzależnione od przynoszonych efektów, tj. dawka oraz długość leczenia dostosowywane są do zwiększenia liczby retikulocytów i Hb u chorego w trakcie 4 tygodniowych cykli. Jeśli chory nie uzyska zadowalających wyników po 8 tygodniach należy przerwać podawanie leku. W przeciwnym wypadku leczenie należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii. Podobny schemat postępowania przedstawiono w *Chpl Aranesp*® (darboepoetyna alfa) oraz *Chpl NeoRecormon*® (epoetyna beta) [10, 11]. W związku z powyższym wyznaczono miesięczny koszt leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę (rhEPO).

Dawkowanie rhEPO uwzględniono na podstawie *Chpl Binocrit*®, *Chpl Aranesp*® oraz *Chpl NeoRecormon*®, odsetki chorych stosujących poszczególne rodzaje rhEPO obliczono na podstawie publikacji Duran 2012 [19]. Koszt podania na tydzień wyznaczono na podstawie świadczenia zabiegowego Z10 *Wlew dożylny innej substancji leczniczej*. W dawkowaniu na tydzień uwzględniono masę ciała chorych z badania RAINBOW (patrz

Tabela 2). Następnie wyznaczono koszt miesięczny leczenia anemii i utraty krwi, przy założeniu cen rhEPO zgodnych z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [36] (patrz **Tabela 22**).

Tabela 87.
Koszt leczenia anemii i utraty krwi

Substancja	Odsetek chorych stosujących	Dawkowanie na tydzień (mln j.m.)	Koszt na tydzień (PLN)	Koszt na miesiąc (PLN)
Epoetinum alfa s.c.	66%	30667,90076	927,40	n.d.
Epoetinum beta s.c.	16%	30667,90076	1101,28	n.d.
Darbepoetinum alfa s.c.	18%	153,3395038	1095,49	n.d.
Koszt podania	n.d.	n.d.	70,45	n.d.
Koszt ogółem	n.d.	n.d.	1055,59	4589,95

16.3.3. Neutropenia i leukopenia

Koszt neutropenii i leukopenii wyceniono przy założeniu, że chorzy stosują profilaktycznie filgrastym w iniekcjach podskórnych. Dawkowanie filgrastymu wynosi 0,5 mln. j.m./kg m.c. na dobę zgodnie z *Chpl Neupogen*® [12]. Takie podejście jest konserwatywne ponieważ zgodnie z wytycznymi *PTOK 2013* [39] w ramach leczenia wspomagającego stosuje się przeważnie leczenie powikłań neutropenii: zakażeń i gorączki neutropenicznej a nie samej neutropenii. Możliwe jest jednak stosowanie profilaktyki wtórnej i pierwotnej z zastosowaniem czynników pobudzających wzrost kolonii granulocytów, lecz prawdopodobnie nie wszyscy chorzy będą ją stosować. Dlatego też należy podkreślić, że powyższy koszt stanowi wariant maksymalny oczekiwanego kosztu neutropenii.

Długość leczenia trwa od 7 do 14 dni [12, 4]. W analizie uwzględniono długość stosowania filgrastymu wynoszącą 11 dni, co odpowiada przeciętnej długości stosowania go w badaniach klinicznych [4]. Koszt filgrastymu wyznaczono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [36] (patrz **Tabela 21** i **Tabela 22**). Za koszt podania filgrastymu przyjęto koszt świadczenia Z10 *Wlew dożylny innej substancji leczniczej* zgodnie

z zarządzeniem 79/2014/DSOZ. W tabeli poniżej przedstawiono koszt całkowity neutropenii. Przyjęto, że koszt leukopenii będzie identyczny.

Tabela 88.
Koszt leczenia neutropenii i leukopenii

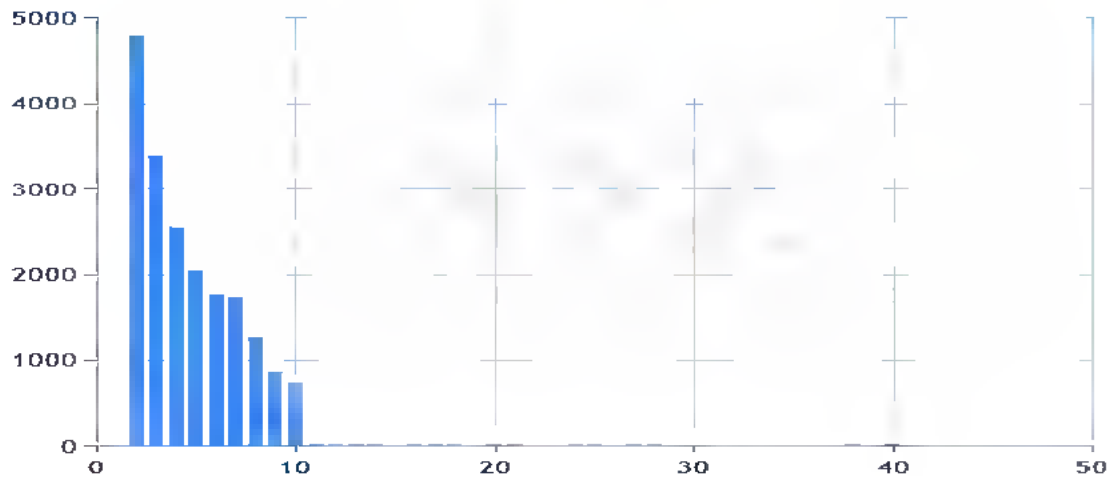
Substancja	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Koszt średni (PLN)	Odchylenie standardowe (PLN)	Koszt średni (PLN)	Odchylenie standardowe (PLN)
Lista A1 (80%)*	4,61	0,15	4,70	0,21
Lista C (20%)*	3,90	0,81	3,90	0,81
Ogółem	4,48	0,19	4,55	0,23
Koszt leków	152,67	6,56	155,04	7,76
Koszt podania	70,45	5,37	70,45	5,37
Koszt dzienny	223,12	8,48	225,49	9,44
Neutropenia stopień 3-4	2454,33	93,24	2480,37	103,79

*udziały oszacowane na podstawie liczby zrefundowanych j.m. w ramach listy A1 i C

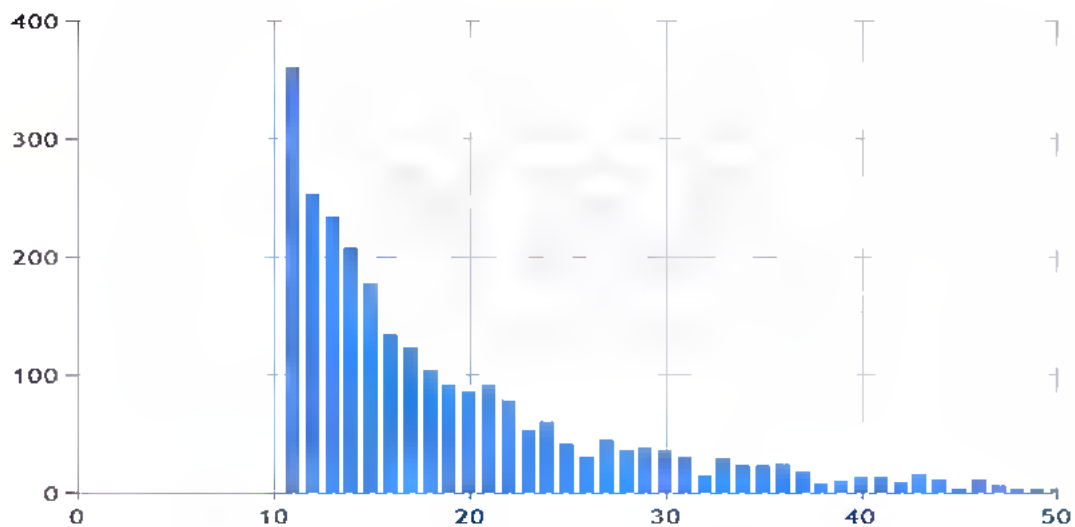
16.3.4. Gorączka neutropeniczna

Koszt gorączki neutropenicznej oszacowano na podstawie statystyk JGP za rok 2014 [48]. W analizie przyjęto, że gorączka neutropeniczna jest leczona w ramach grup S02 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni* oraz S03 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia*. Przeciętny koszt oszacowano wykorzystując histogram czasu pobytu chorych hospitalizowanych w obu grupach. Za pomocą programu Engauge [54] z histogramu odczytano rozkład czasu pobytu a następnie oszacowano przeciętny koszt i odchylenie standardowe, zgodnie z wartością ryczaftu za osobodzień z Zarządzenia NFZ 81/2014/DSOZ [72]. Poniżej przedstawiono histogramy czasu pobytu:

Rysunek 33.
Histogram czasu pobytu dla JGP S03



Rysunek 34.
Histogram czasu pobytu dla JGP S02



W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu leczenia gorączki neutropenicznej:

Tabela 89.
Koszt gorączki neutropenicznej

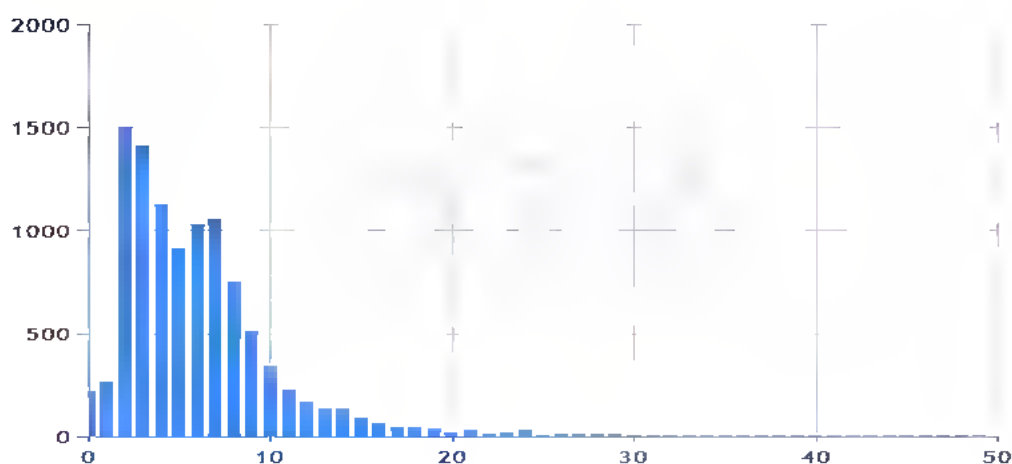
Długość hospitalizacji	Ryczałt	Liczba obserwacji	Koszt hospitalizacji (PLN)
1-3 dni	49 punktów	8147	2548

Długość hospitalizacji	Ryczałt	Liczba obserwacji	Koszt hospitalizacji (PLN)
4-10 dni	+15 punktów za osobodzień	10931	+780 za osobodzień
11-15 dni	190 punktów	1235	9880
+16 dni	+15 punktów za osobodzień	1326	+780 za osobodzień
Ogółem	n.d.	21639	5149,10 (SD 27,48)

16.3.5. Anoreksja

Koszt anoreksji oszacowano na podstawie statystyk JGP za rok 2014. W analizie przyjęto, że anoreksja jest leczona w ramach grupy K27A *Zaburzenia odżywienia >17 R.Ż.* Przeciętny koszt oszacowano wykorzystując histogram czasu pobytu chorych hospitalizowanych w obu grupach. Za pomocą programu *Engauge* z histogramu odczytano rozkład czasu pobytu a następnie oszacowano przeciętny koszt i odchylenie standardowe, zgodnie z wartością ryczałtu za osobodzień z *Zarządzenia NFZ 81/2014/DSOZ*. Poniżej przedstawiono histogramy czasu pobytu:

Rysunek 35.
Histogram czasu pobytu dla JGP K27A



W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu leczenia anoreksji:

Tabela 90.
Koszt anoreksji

Długość hospitalizacji	Ryczałt	Liczba obserwacji	Koszt hospitalizacji (PLN)
0-1 dni	10 punktów	486	520
2-19 dni	50 punktów	9418	2600
+20 dni	+4 punkty za osobodzień	534	+208 za osobodzień
Ogółem	n.d.	10438	2571,68 (SD 6,53)

16.3.6. Neuropatia obwodowa

W leczeniu bólu neuropatycznego stosowane są przeważnie leki przeciwbólowe np. opioidy [37]. Należy jednak zwrócić uwagę, że koszt tych leków jest już uwzględniony w ramach leczenia bólu i bólu brzucha w związku z czym wzrasta ryzyko dublowania kosztów. Zgodnie z publikacją Streckman 2014 [55] innym sposobem leczenia neuropatii obwodowej są ćwiczenia fizjoterapeutyczne. W związku z tym uznano włączenie kosztu rehabilitacji za zasadne. Koszt neuropatii obwodowej wyznaczono przy założeniu, że chory odbywa 2 sesje fizjoterapii (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne itp.) zgodnie z publikacją Streckman 2014 [55]. Koszt fizjoterapii wyceniono na podstawie świadczenia 5.11.04.0000073 *indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min w warunkach ambulatoryjnych zgodnie z Zarządzeniem NFZ 80/2013/DSOZ regulującym zasady zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza*. Koszt punktu rozliczeniowego wyznaczono zgodnie z *Informatorem o umowach* [24] (patrz **Tabela 18**). Wycenę neuropatii obwodowej przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 91.
Koszt neuropatii obwodowej

Kod produktu	Nazwa świadczenia	wartość punktowa w warunkach ambulatoryjnych	Koszt miesięczny (PLN)	Odchylenie standardowe
--------------	-------------------	----------------------------------------------	------------------------	------------------------

5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min.	25	228,44	18,49
-----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	--------	-------

Należy zwrócić uwagę, że uwzględniony koszt rehabilitacji jest niewiele większy od kosztu miesięcznego leków przeciwbólowych (patrz **Tabela 86**) w związku z czym, można uznać, że sposób wyceny tego działania niepożądanego i przyjętych założeń nie będzie mieć istotnego wpływu na wyniki analizy (koszt oszacowany innymi metodami byłby zbliżony).

16.3.7. Infekcje

Do najczęściej występujących zakażeń III lub IV stopnia należą zapalenie płuc, biegunka, podejrzenie bakteremii, zakażenie w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, zakażenia skóry, zakażenia grzybicze oraz zakażenia przebiegające z uszkodzeniem błon śluzowych oraz poprzedzone profilaktyką chinolonami. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 w przypadku wystąpienia zakażenia w obrębie jamy brzusznej, miednicy, biegunki stosuje się metronidazol, w przypadku podejrzenia bakteriemii – wankomycynę natomiast w przypadku zakażenia grzybiczego – flukonazol. [21, 39].

. Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych rodzajów zakażeń nie są dostępne. Z uwagi na fakt, że flukonazol jest preparatem refundowanym dane kosztowe zaczerpnięte zostały z listy aptecznej Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego listy leków refundowanych. Koszt jednostkowy flukonazolu przedstawiono w rozdziale 8.1.2 (patrz **Tabela 21**). Wankomycyna i metronidazol nie są substancjami obecnie refundowanymi w Polsce, w związku z powyższym nie zostały one uwzględnione w analizie, w celu eliminacji niepewności związanej z uwzględnieniem cen leków nierefundowanych. W związku z czym, oszacowanie kosztu zakażeń wykonano jedynie w oparciu o koszt leczenia zakażeń grzybiczych. Jest to ograniczeniem analizy jednakże, koszt zakażeń jest stosunkowo nieduży, dlatego też jego wpływ na wnioskowanie będzie znikomy.

Leczenie infekcji polega na zastosowaniu dawki nasycającej pierwszego dnia oraz Dodatkowo przyjęto, że koszt leczenia zakażeń zamyka się w jednym cyklu, tzn. koszt jest kosztem jednorazowym w przypadku wystąpienia u chorego konkretnego działania niepożądanego z grupy zakażeń, w późniejszym etapie stosowana może być profilaktyka, której koszt został pominięty z uwagi na nieznaczną wartość.

kontynuacji podawania leku w zmniejszonej dawce przez 7-30 w zależności od rodzaju infekcji, np. 7-21 dni w przypadku kandydozy jamy ustnej oraz 14-30 dni w przypadku kandydozy przełyku. Dawka nasycająca wynosi przeciętnie 300 mg, natomiast dawka stosowana w podtrzymaniu wynosi przeciętnie 150 mg. Długość leczenia oszacowano na 18 dni. W tabeli poniżej przedstawiono wycenę kosztów leczenia infekcji:

Tabela 92.
Koszt leczenia zakażeń uwzględniony w analizie

	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Koszt (PLN)	Odchylenie standardowe	Koszt (PLN)	Odchylenie standardowe
Flukonazol p.o.	0,02	0,00	0,04	0,00
Dawkowanie	3000,00	848,53	3000,00	848,53
Koszt całkowity	45,68	13,84	106,66	33,04

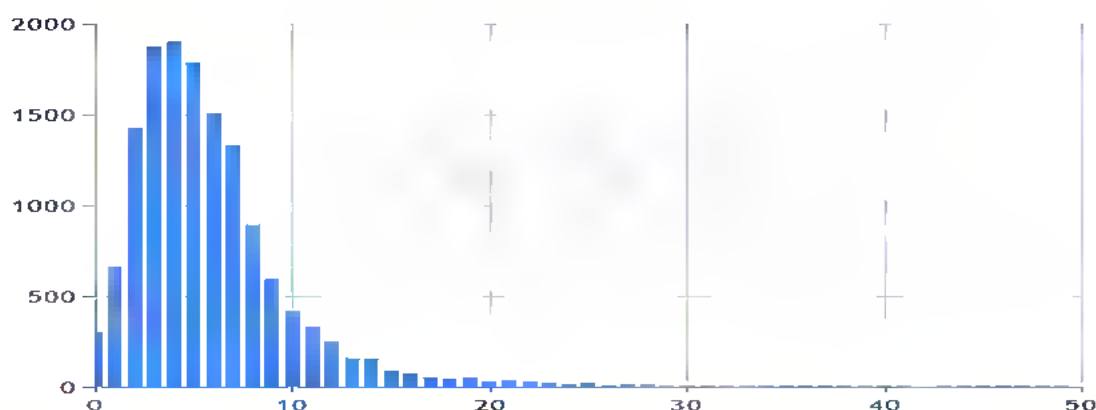
16.3.8. Hiponatremia

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 dotyczącymi leczenia wspomagającego hiponatremia przebiegająca bez objawów lub hiponatremia ze stężeniem sodu ≥ 120 mmol/l (tj. w stopniu 1-3) nie wymaga intensywnego leczenia [39]. Jednakże zgodnie z podręcznikiem chorób wewnętrznych *Interna Szczeklika* [26] stężenie sodu u chorych z hiponatremią należy często kontrolować (początkowo co 1-2 h) a uzupełnienie niedoboru wody w ustroju trwa 72h co oznacza konieczność podawania kroplówki przez 3 dni. W związku powyższym przyjęto konserwatywnie, że leczenie hiponatremii odbywa się w ramach hospitalizacji.

Koszt hiponatremii oszacowano na podstawie statystyk JGP za rok 2014. W analizie przyjęto, że hiponatremia jest leczona w ramach grupy K26 *Zaburzenia wodno-elektrolitowe*. Ograniczeniem tego podejścia jest fakt, że na koszt wpływ może mieć także leczenie innych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, np. hipo- i hiper- kaliemii i kalcemii. Przeciętny koszt oszacowano wykorzystując histogram czasu pobytu chorych hospitalizowanych w obu grupach. Za pomocą programu *Engauge* z histogramu odczytano

rozkład czasu pobytu a następnie oszacowano przeciętny koszt i odchylenie standardowe, zgodnie z wartością ryczału za osobodzień z Zarządzenia NFZ 81/2014/DSOZ. Poniżej przedstawiono histogramy czasu pobytu:

Rysunek 36.
Histogram czasu pobytu dla JGP K26



W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu leczenia hiponatremii:

Tabela 93.
Koszt hiponatremii

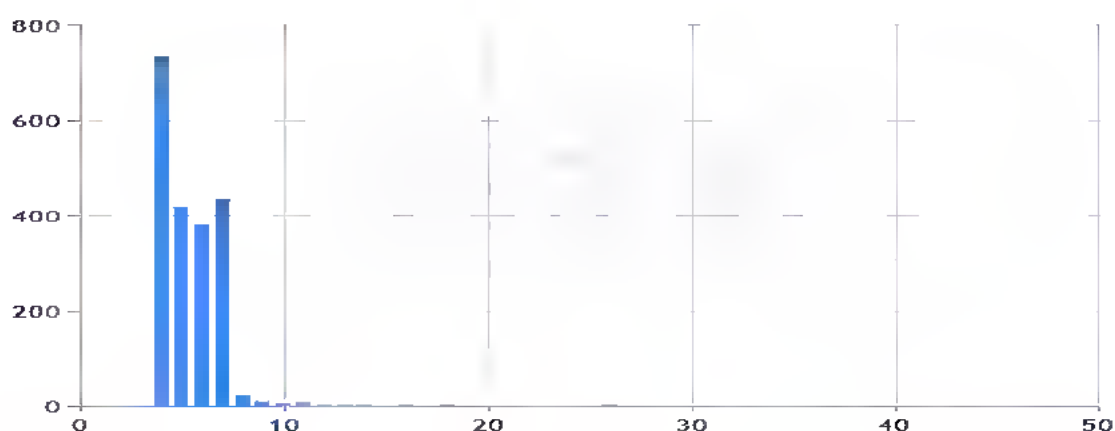
Długość hospitalizacji	Ryczałt	Liczba obserwacji	Koszt hospitalizacji (PLN)
0-1 dni	6 punktów	486	312
2-19 dni	28 punktów	9217	1456
+20 dni	+4 punkty za osobodzień	4432	+208 za osobodzień
Ogółem	n.d.	14135	1446,93 (SD 4,94)

16.3.9. Nadciśnienie

Koszt nadciśnienia oszacowano na podstawie statystyk JGP za rok 2014. W analizie przyjęto, że nadciśnienie jest leczona w ramach grupy E87 *Ciężkie nadciśnienie tętniczne >17 R.Ż.* Podejście takie jest konserwatywne, gdyż prawdopodobnie nie wszyscy chorzy

wymagają hospitalizacji. Przeciętny koszt oszacowano wykorzystując histogram czasu pobytu chorych hospitalizowanych w obu grupach. Za pomocą programu *Engauge* z histogramu odczytano rozkład czasu pobytu a następnie oszacowano przeciętny koszt i odchylenie standardowe, zgodnie z wartością ryczału za osobodzień z *Zarządzenia NFZ 81/2014/DSOZ*. Poniżej przedstawiono histogramy czasu pobytu:

Rysunek 37.
Histogram czasu pobytu dla JGP E87



W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu leczenia nadciśnienia:

Tabela 94.
Koszt nadciśnienia

Długość hospitalizacji	Ryczałt	Liczba obserwacji	Koszt hospitalizacji (PLN)
0-1 dni	6 punktów	0	312
2-19 dni	28 punktów	2010	1456
+20 dni	+4 punkty za osobodzień	6	+208 za osobodzień
Ogółem	n.d.	2016	1457,24 (SD 0,55)

16.4. Wycena kosztów monitorowania i kosztów terminalnej fazy choroby nowotworowej

Koszt tomografii komputerowej oszacowano na podstawie *Zarządzenia NFZ 79/2014/DSOZ* [71] oraz *Informatora o umowach* [24]. Średni koszt punktu dla tomografii komputerowej podano w rozdziale 8 (patrz **Tabela 18**). Przyjęto, że tomografia rozliczana

jest w ramach świadczeń: *badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego, badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym, badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.* W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia:

Tabela 95.
Koszt tomografii komputerowej

Świadczenie	Wycena punktowa świadczenia	Średnia cena punktu (PLN)	Odchylenie st.	Koszt świadczenia (PLN)	Odchylenie st. kosztu (PLN)
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	45	8,54	0,51	384,19	22,97
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	60	8,54	0,51	512,25	30,63
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	65	8,54	0,51	554,94	33,18
Przeciętnie	56,67	8,54	0,51	483,79	28,93

Koszt badań krwi, nerek i wątroby wyceniono na podstawie świadczeń realizowanych w ramach AOS: *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu i W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* wycenionych zgodnie z Zarządzeniem NFZ 79/2014/DSOZ. Średni koszt punktu dla tych świadczeń podano w rozdziale 8 (patrz **Tabela 18**). Wycenę przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 96.
Koszty badań krwi, nerek i wątroby

Rodzaj świadczenia	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)	Odchylenie standardowe
Morfologia krwi	3,5	35,22	2,69

Badanie czynności nerek / badanie czynności wątroby	7	70,45	54,06
-----------------------------------------------------	---	-------	-------

Terminalna faza choroby nowotworowej to okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego. Czas ten nie powinien oznaczać spadku aktywności terapeutycznej w stosunku do chorej. Konieczne jest efektywne i intensywne leczenie pozwalające na uzyskanie jak najwyższej możliwej jakości pozostałego okresu życia oraz racjonalne wydłużenie jego trwania [49].

W niniejszej analizie przyjęto, iż w analizowanej populacji chory może przebywać w:

- ⊕ domu pod opieką hospicjum domowego,
- ⊕ hospicjum stacjonarnym.

Czas prowadzenia takiej opieki i jej zakres jest trudny do oszacowania. W analizie ekonomicznej dla pazopanibu [3] wskazane są dane opracowane przez konsultantów wojewódzkich i konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny paliatywnej, zgodnie z którymi przeciętny pobyt w hospicjum stacjonarnym wynosi średnio 19 dni, a średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dni. Nie uzyskano bezpośredniego dostępu do wskazanych danych, pomimo to zdecydowano się wykorzystać je w obliczeniach, gdyż na podstawie Sprawozdania z działalności „Hospicjum im. św. Łazarza” za rok 2013 [60] oraz Sprawozdania z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za rok 2013 [47] średnie długości pobytu chorego w hospicjum domowym i stacjonarnym były zbliżone. Określenie odsetka chorych leczonych w poszczególnych typach ośrodków jest utrudnione, w poszczególnych regionach liczba chorych pod opieką hospicjów stacjonarnych i domowych jest zróżnicowana [2]. W obliczeniach przyjęto, iż 2/3 chorych korzysta ze świadczeń hospicjum domowego, natomiast 1/3 chorych pozostaje pod opieką hospicjum stacjonarnego.

Wartość jednostkową i sumaryczny koszt świadczeń dla leczenia terminalnej fazy choroby przedstawiono w poniższej tabeli. Wycenę świadczeń za osobodzień przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 grudnia 2013 r. [67].

Tabela 97.

Koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Uwagi	Średnia cena produktu (osobdzień)	Średni czas leczenia	Średni koszt uwzględniający liczbę dni leczenia	Udział chorych leczonych w poszczególnych typach ośrodków	Średni koszt uwzględniający udział chorych
		osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	217,16	19	4 125,95	11%	458,44
15.4180.021.04	świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo, ze współczynnikiem korygującym 1.2	260,59	19	4 951,14	11%	550,13
		osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo, ze współczynnikiem korygujących 1.7	369,16	19	7 014,11	11%	779,35
15.2180.027.04	świadczenia w hospicjum domowym	osobdzień w hospicjum domowym	42,29	56,2	2 376,67	67%	1 584,44
Średni koszt leczenia							3 372,35

Źródło:

opracowanie

własne

16.5. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. W *modelu centralnym* w analizie podstawowej wykorzystano użyteczności oszacowane na podstawie danych jednostkowych z badania *RAINBOW* oraz dodatkowych badań dotyczących wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia. W związku z tym zestawienie użyteczności z publikacji odnalezionych w niniejszym przeglądzie systematycznym ma jedynie charakter informacyjny. Niemniej jednak w analizie wrażliwości wykorzystano wartości z publikacji *Shiroiwa 2011* [46] w celu zbadania wpływu założeń dotyczących jakości życia na wnioskowanie.

16.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na zaawansowanego nieoperacyjnego gruczolaka żołądka lub połączenia-przełykowo żołądkowego;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,

- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

16.5.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania⁷, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 98.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"gastroesophageal junction " or "gastric"	341 589
2	neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR oncolog* OR carcinoma* OR cancer OR cancer* OR tumor OR tumor* OR malignant* OR adenocarcinoma*	3 677 015
3	#1 AND #2	127 761
4	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR EQ5D OR EQ-5D,	18 860
5	#3 AND #4	89

Data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2015

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

16.5.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były

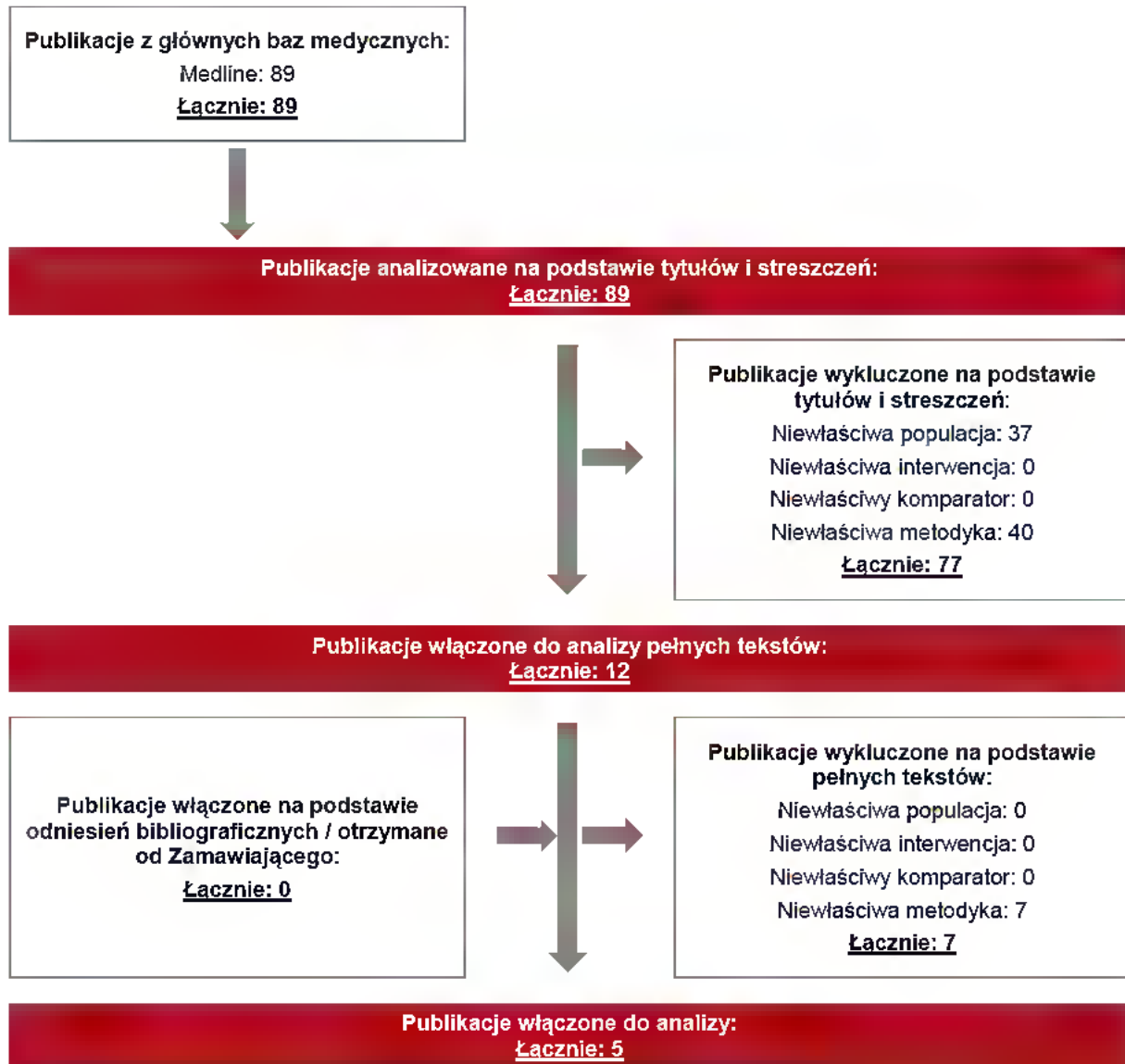
⁷ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 38.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [41]

16.5.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 89 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ® w bazie Medline odnaleziono 89 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 12 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.5.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Carter 2015* [5], *Curran 2009* [15], *Shiroiwa 2011* [46], *Wu 2012* [66] i *Wu 2014* [65].

Publikacja *Carter 2015* przedstawia przegląd analiz ekonomicznych związanych z jakością życia chorych na zaawansowanego raka żołądka, raka przełyku oraz połączenia-przełykowo-żołądkowego. Spośród wszystkich analiz ekonomicznych opisanych w publikacji, łącznie 3 są zgodne z zaproponowaną w niniejszej analizie populacją oraz metodyką. Pierwsze z nich dotyczy badania opisanego w publikacji *Aultman 2010* [5] i dotyczy pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka z ekspresją receptora HER2. Użyteczność w stanie PFS była szacowana przy użyciu kwestionariusza EQ-5D w trakcie leczenia. Wyniki drugiego badania uzyskano na podstawie publikacji *Kontodimopoulos 2009* [27]. Jakość życia oceniano w niej przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D, SF-6D oraz 15D, jednak tylko dane pochodzące z kwestionariusza EQ-5D zostały uwzględnione w analizie. Badaniu poddali się chorzy na nowotwór żołądka, wcześniej poddani 2-4 sesjom chemioterapii lub po przejściu operacji. Ostatnie z uwzględnionych z badań pochodzi z publikacji *Curran 2009* i zostanie opisane osobno.

W publikacji *Curran 2009* przedstawiono analizę jakości życia chorych na zaawansowanego GŻ oraz GPPŻ stosujących pierwszą linię chemioterapii paliatywnej z zastosowaniem irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem foliowym. Próba uwzględniona w badaniu liczyła 333 chorych, jednak kwestionariusze wypełniło ok 60% stosujących irynotekan oraz 56% chorych stosujących cisplatynę w skojarzeniu z 5-FU. Do pomiaru jakości życia zastosowano kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D. W związku z powyższym w niniejszym streszczeniu przedstawiono jedynie wyniki w skali EQ-5D.

Publikacja *Shiroiwa 2011* jest analizą ekonomiczną dotyczącą efektywności kosztowej trastuzumabu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka z ekspresją receptora HER2. Użyteczności w stanie PFS zostały oszacowane z pomocą kwestionariusza EQ-5D na

podstawie danych z badania TOGA⁸. W badaniu tym po progresji nie mierzono jakości życia chorych, w związku z czym w analizie uwzględniono wartości z oceny technologii medycznej NICE dla sunitynibu.

Publikacja *Wu 2012* jest analizą ekonomiczną dotyczącą efektywności kosztowej trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu zaawansowanego GŻ oraz GPPŻ z ekspresją receptora HER2. Użyteczności zostały przyjęte na podstawie źródeł odnalezionych w literaturze. Należy zwrócić uwagę, że zdaniem autorów *Wu 2012* w badaniu TOGA nie zbierano danych dotyczących jakości życia, co jest sprzeczne z informacjami z publikacji omawianej powyżej (*Shiroiwa 2011*). W związku z powyższym do oszacowań tych należy odnieść się z ostrożnością.

Publikacja *Wu 2014* jest analizą ekonomiczną dotyczącą efektywności kosztowej chemioterapii adjuwantowej u chorych na raka żołądka po zabiegu resekcji żołądka. Pomiaru jakości życia dokonano na próbie liczącej 36 pacjentów, za pomocą metody handlowania czasem (TTO- ang. time-trade off). Z uwagi na fakt, że w przeglądzie systematycznym poszukiwano badań, w których wykorzystano kwestionariusz EQ-5D, użyteczności z publikacji *Wu 2014* przedstawione jedynie w celach informacyjnych i nie brane pod uwagę w analizie.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 99.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Carter 2015	EQ-5D	PFS (w trakcie leczenia)	0,73	0,71-0,75	584

⁸ Ang. *Trastuzumab for Gastric Cancer* – trastuzumab w leczeniu raka żołądka

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		Chorzy przyjmujący chemioterapię (po ok. 2-4 cyklach chemioterapii i operacji)	0,55	0,46-0,64	48
Curran 2009	EQ-5D	Stosowanie irynotekanu w skojarzeniu z 5-FU	0,76	0,69-0,82	116
		Stosowanie cisplatyny z 5-FU	0,66	0,58-0,73	101
Shiroiwa 2011	EQ-5D	PFS (trastuzumab + chemioterapia)	0,815	b.d.	b.d.
		PFS (chemioterapia)	0,797	b.d.	b.d.
		PPS	0,6	0,4-0,8	b.d.
Wu 2012	b.d.	PFS (kapecytabina)	0,9	0,83-0,95	b.d.
	b.d.	PFS (5-FU)	0,68	0,56-0,76	b.d.
	b.d.	PPS	0,5	0,38-0,59	b.d.
Wu 2014	TTO	DFS ⁹	0,88	0,8-0,97	36
		Nawrót choroby	0,42	0,28-0,63	

Źródło: opracowanie własne

W analizie wrażliwości uwzględniono użyteczności z publikacji *Shiroiwa 2011* ponieważ, jest ona jedną z dwóch odnalezionych publikacji wykorzystujących preferowaną metodę oceny jakości życia EQ-5D a także zawiera wartości odpowiadające stanom zdrowia uwzględnionym w modelu (przed progresją i po progresji). W drugiej publikacji stosującej EQ-5D, tj. *Curran 2009* podano jedynie przeciętną jakość życia w całym okresie leczenia.

⁹ Ang. *disease-free survival* – czas przeżycia wolnego od choroby

16.6. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
- ⊕ **interwencja:** ramucyrumab;
- ⊕ **komparatory:** paklitaksel, BSC;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
-

16.6.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 100.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	cost-effectiveness OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	870 152
2	cyramza or ramucirumab or "IMC 1121B" or "IMC-1121B" or "IMC1121B"	163
3	#1 AND #2	4

Data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2015

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 101.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	ramucirumab	0
2	cyramza	0

Data ostatniego wyszukiwania: 02.11. 2015

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem komparatorów: paklitakselu lub BSC.

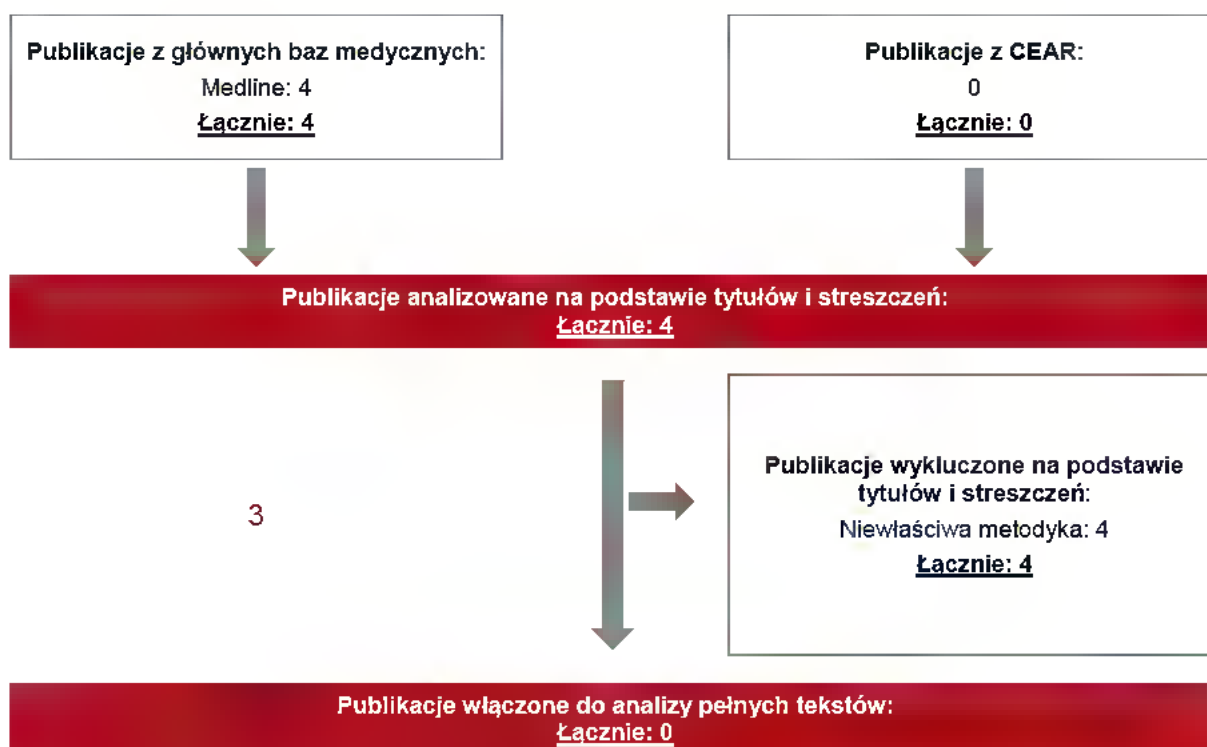
16.6.3. Selekcja badań

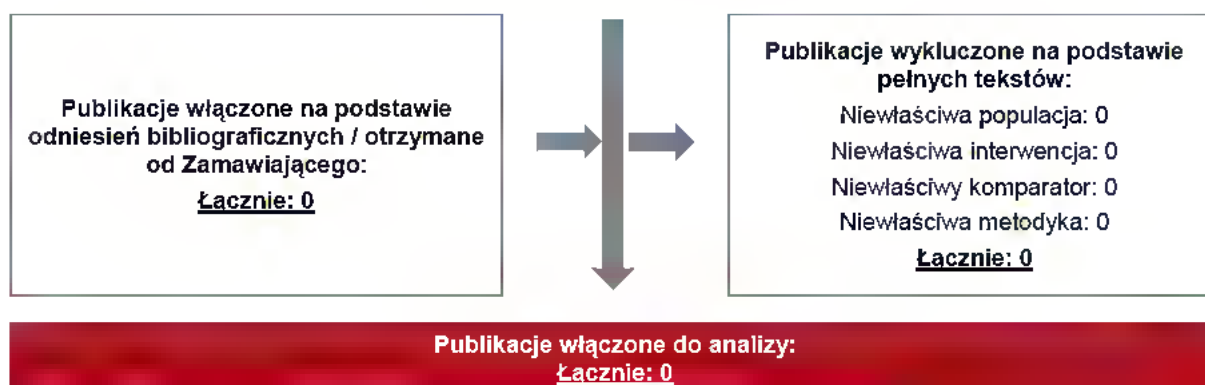
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.6.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 39.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą





Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [41]

16.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 4 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 4 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ramucyrumabu w porównaniu z komparatorami w leczeniu chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego.

16.7. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Cyramza® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [36]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją ramucyrumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Cyramza® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

16.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 102.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.6
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d. Oszacowania użyteczności oparto na wynikach z badania klinicznego
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.1.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

17. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka modelu kosztów-efektywności	26
Tabela 2. Przeciętna masa i powierzchnia ciała	27
Tabela 3. Wartości AIC i BIC dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa	28
Tabela 4. Wartości AIC i BIC dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa	29
Tabela 5. Wartości parametrów dla jednowymiarowych rozkładów PFS w ramieniu RAM+PAK.....	32
Tabela 6. Wartości parametrów dla wielowymiarowych rozkładów PFS w ramieniu RAM+PAK.....	32
Tabela 7. Współczynniki hazardu PFS dla komparatorów	33
Tabela 8. Opis metod modelowania OS	34
Tabela 9. Współczynniki hazardu OS dla komparatorów	36
Tabela 10, Wartości AIC i BIC dla jednowymiarowych modeli OS dla PAK	40
Tabela 11, Wartości AIC i BIC dla jednowymiarowych modeli OS dla RAM+PAK	40
Tabela 12, Wartości AIC i BIC dla wielowymiarowych modeli OS dla PAK	40
Tabela 13, Wartości AIC i BIC dla wielowymiarowych modeli OS dla RAM+PAK	40
Tabela 14. Oszacowania parametrów jednowymiarowych rozkładów OS	41
Tabela 15. Oszacowania parametrów wielowymiarowych rozkładów OS	41
Tabela 16, Wartości AIC i BIC dla jednowymiarowych modeli dla TOT	42
Tabela 17. Oszacowania parametrów jednowymiarowych rozkładów TOT	43

Tabela 18. Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach	47
Tabela 19. Cena leku Cyramza[®] (ramucyrumab)	49
Tabela 20. Efektywna cena zbytu preparatu Cyramza [®] oraz koszt ponoszony przez NFZ (PLN)	49
Tabela 21. Jednostkowy koszt leków refundowanych w ramach listy A1 (PLN)	50
Tabela 22. Jednostkowy koszt leków refundowanych w ramach listy C (PLN)	50
Tabela 23. RDI dla leków stosowanych w ramach schematu RAM+PAK	52
Tabela 24. Koszt leków w ramieniu RAM+PAK w wersji z uwzględnieniem RSS na cykl	52
Tabela 25. Koszt leków w ramieniu RAM+PAK w wersji bez uwzględnienia RSS	52
Tabela 26. Koszt leków w ramieniu PAK	53
Tabela 27. Schematy chemioterapii uwzględnione w analizie	54
Tabela 28. RDI w III linii leczenia	55
Tabela 29. Udziały terapii stosowanych po progresji choroby	56
Tabela 30. Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii	57
Tabela 31. Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii	57
Tabela 32. Koszt podania leków stosowanych w III linii leczenia	58
Tabela 33. Składniki BSC	60
Tabela 34. Zużycie technologii medycznych w ramach BSC	61
Tabela 35. Koszty BSC	62
Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	62
Tabela 37. Koszt zdarzeń niepożądanych	63

Tabela 38. Monitorowanie chorych	65
Tabela 39. Koszt monitorowania i terminalnej fazy choroby nowotworowej	66
Tabela 40. Długość hospitalizacji	67
Tabela 41. Prawdopodobieństwo hospitalizacji	68
Tabela 42. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	69
Tabela 43. Wartości QALY oraz LY generowane przez model	70
Tabela 44. Wartości OS, PFS i TOT generowane przez model	70
Tabela 45. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego w wersji z uwzględnieniem RSS w porównaniu RAM + PAK z BSC.....	71
Tabela 46. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego w wersji z uwzględnieniem RSS w porównaniu RAM + PAK z PAK.....	71
Tabela 47. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez uwzględnienia RSS w porównaniu RAM + PAK z BSC.....	72
Tabela 48. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez uwzględnienia RSS w porównaniu RAM + PAK z PAK.....	72
Tabela 49. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej w wersji z uwzględnieniem RSS w porównaniu RAM + PAK z BSC	73
Tabela 50. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej w wersji z uwzględnieniem RSS w porównaniu RAM + PAK z PAK	73
Tabela 51. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej w wersji bez uwzględnienia RSS w porównaniu RAM + PAK z BSC	74
Tabela 52. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej w wersji bez uwzględnienia RSS w porównaniu RAM + PAK z PAK	74

Tabela 53. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania RAM+PAK vs PAK i BSC w perspektywie płatnika publicznego.....	76
Tabela 54. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania RAM+PAK vs PAK i BSC w perspektywie wspólnej.....	76
Tabela 55. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	78
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RAM+PAK vs PAK w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	83
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RAM+PAK vs PAK w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	89
Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RAM+PAK vs PAK w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	95
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RAM+PAK vs PAK w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	102
Tabela 60. Założenia dotyczące rozkładów parametrów.....	109
Tabela 61. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	114
Tabela 62. Wyniki analizy progowej dla porównania RAM+PAK vs PAK	115
Tabela 63. Wyniki analizy progowej dla porównania RAM+PAK vs BSC	119
Tabela 64. Współczynniki hazardu PFS dla komparatorów uzyskane z metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego (vs RAM+PAK) dla regionu 1.....	133
Tabela 65. Współczynniki hazardu OS dla komparatorów uzyskane z metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego (vs RAM+PAK) dla regionu 1.....	133

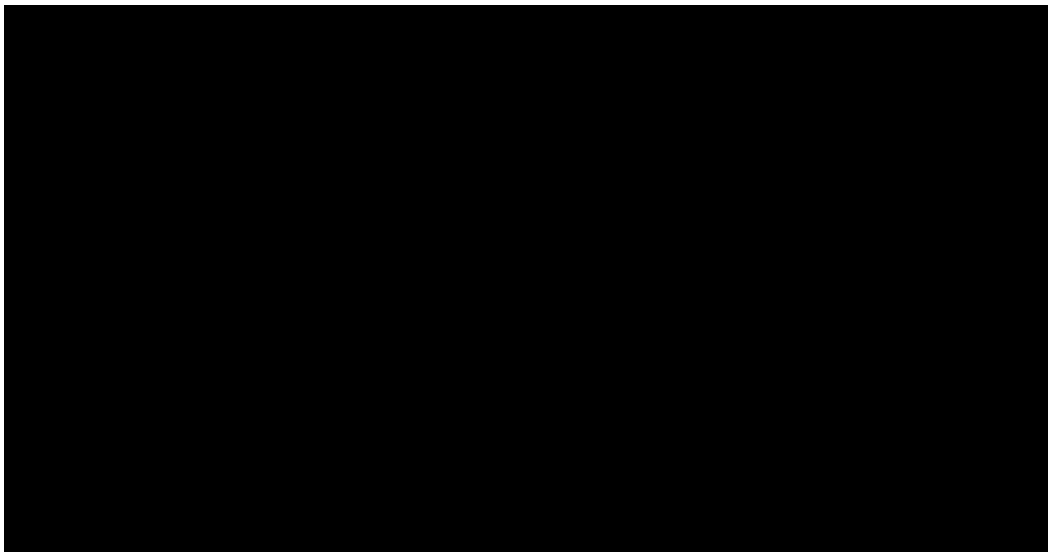
Tabela 66. PFS z podziałem na regiony.	135
Tabela 67. OS z podziałem na regiony.	135
Tabela 68. Wartości parametrów PFS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla Regionu 1.	136
Tabela 69. Wartości parametrów PFS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w Regionie 1.	136
Tabela 70. Wartości parametrów PFS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi.	136
Tabela 71. Wartości parametrów PFS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi.	137
Tabela 72. Wartości parametrów PFS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi.	141
Tabela 73. Wartości parametrów OS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla regionu 1 w ramieniu PAK.	141
Tabela 74. Wartości parametrów OS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla regionu 1 w ramieniu RAM+PAK.	141
Tabela 75. Wartości parametrów OS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w regionie 1 w ramieniu PAK.	142
Tabela 76. Wartości parametrów OS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w regionie 1 w ramieniu RAM+PAK.	142
Tabela 77. Wartości parametrów OS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi w ramieniu PAK.	143
Tabela 78. Wartości parametrów OS dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla podgrupy ze spadkiem wagi w ramieniu RAM+PAK.	143

Tabela 79. Wartości parametrów OS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w regionie 1 w ramieniu PAK.....	144
Tabela 80. Wartości parametrów OS dla wielowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa w regionie 1 w ramieniu RAM+PAK.....	144
Tabela 81. Wartości parametrów TOT dla jednowymiarowych rozkładów prawdopodobieństwa dla regionu 1.....	147
Tabela 82. Deterministyczna analiza wrażliwości dla analizowanych podgrup.....	151
Tabela 83. Wycena transfuzji krwi	153
Tabela 84. Wycena transfuzji radioterapii.....	154
Tabela 85. Udziały w rynku i dawkowanie leków przeciwbólowych	155
Tabela 86. Miesięczny koszt leczenia bólu (PLN).....	156
Tabela 87. Koszt leczenia anemii i utraty krwi.....	157
Tabela 88. Koszt leczenia neutropenii i leukopenii.....	158
Tabela 89. Koszt gorączki neutropenicznej.....	159
Tabela 90. Koszt anoreksji.....	161
Tabela 91. Koszt neuropatii obwodowej.....	161
Tabela 92. Koszt leczenia zakażeń uwzględniony w analizie.....	163
Tabela 93. Koszt hiponatremii	164
Tabela 94. Koszt nadciśnienia.....	165
Tabela 95. Koszt tomografii komputerowej.....	166
Tabela 96. Koszty badań krwi, nerek i wątroby	166

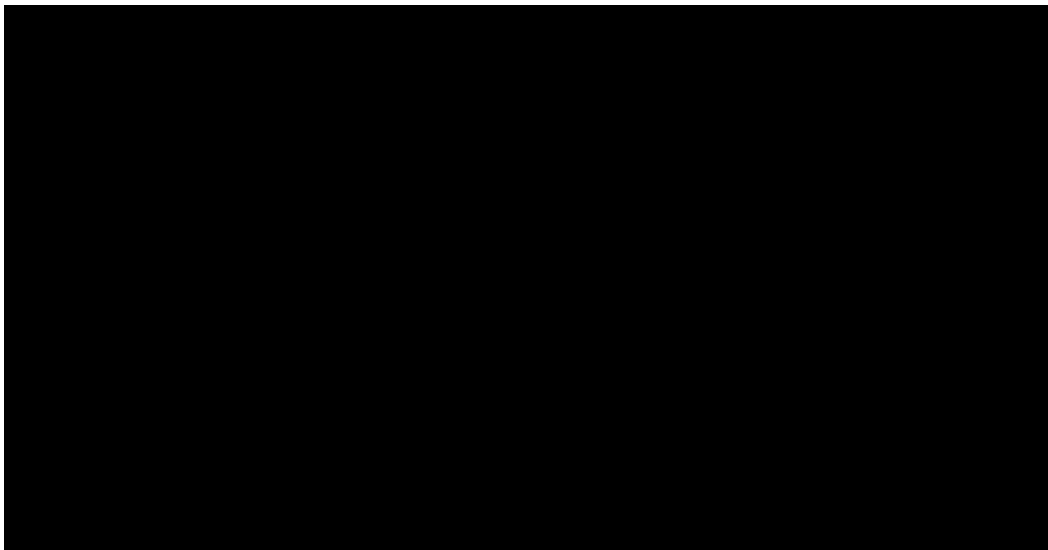
Tabela 97. Koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej, brany pod uwagę w analizie (PLN)	168
Tabela 98. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	170
Tabela 99. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	174
Tabela 100. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	177
Tabela 101. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	177
Tabela 102. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	180

18. Spis ilustracji

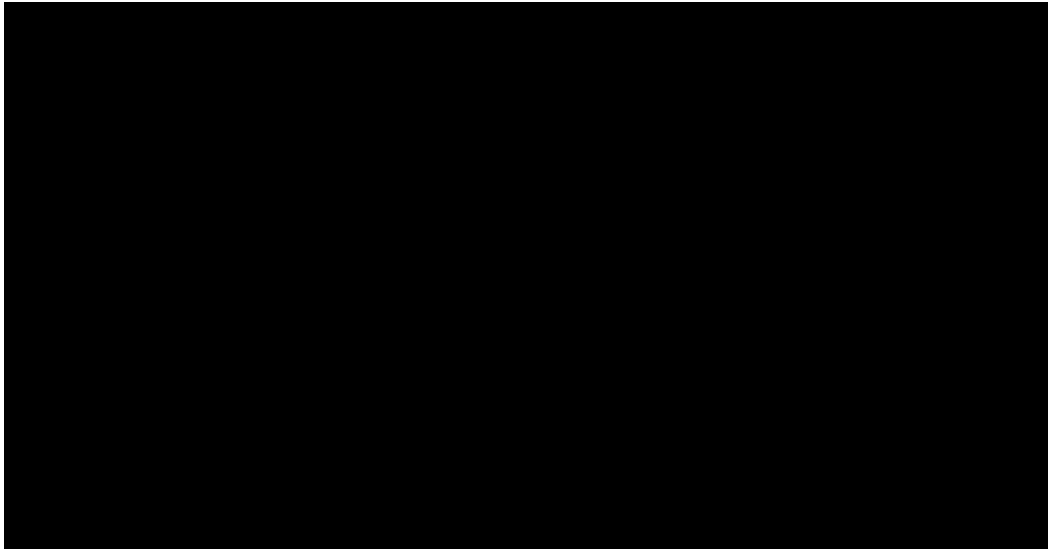
Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	25
Rysunek 2. Krzywe KM z badania <i>RAINBOW</i>	27
Rysunek 3. Wykresy reszt Coxa-Snella dla PFS otrzymane przy wykorzystaniu modeli jednowymiarowych	30
Rysunek 4. Wykresy reszt Coxa-Snella dla PFS otrzymane przy wykorzystaniu modeli wielowymiarowych.....	31
Rysunek 5. Krzywe PFS uwzględnione w analizie	33
Rysunek 6. Krzywe OS Kaplana-Meiera ekstrapolowane przy założeniu stałego hazardu.....	36
Rysunek 7. Krzywe OS uwzględnione w analizie	37
Rysunek 8. Wykresy reszt Coxa-Snella dla OS dla PAK otrzymane przy wykorzystaniu niezależnych modeli jednowymiarowych	38
Rysunek 9. Wykresy reszt Coxa-Snella dla OS dla RAM+PAK otrzymane przy wykorzystaniu niezależnych modeli jednowymiarowych	38
Rysunek 10. Dopasowanie parametrycznych funkcji prawdopodobieństwa do TOT....	43
Rysunek 11. Rozkład możliwych wyników, będących rezultatem analizy probabilistycznej dla porównania RAM+PAK z BSC i PAK, perspektywa płatnika publicznego, wersja z RSS	109



Rysunek 12. Rozkład możliwych wyników, będących rezultatem analizy probabilistycznej dla porównania RAM+PAK z BSC i PAK, perspektywa płatnika publicznego, wersja bez RSS.....110

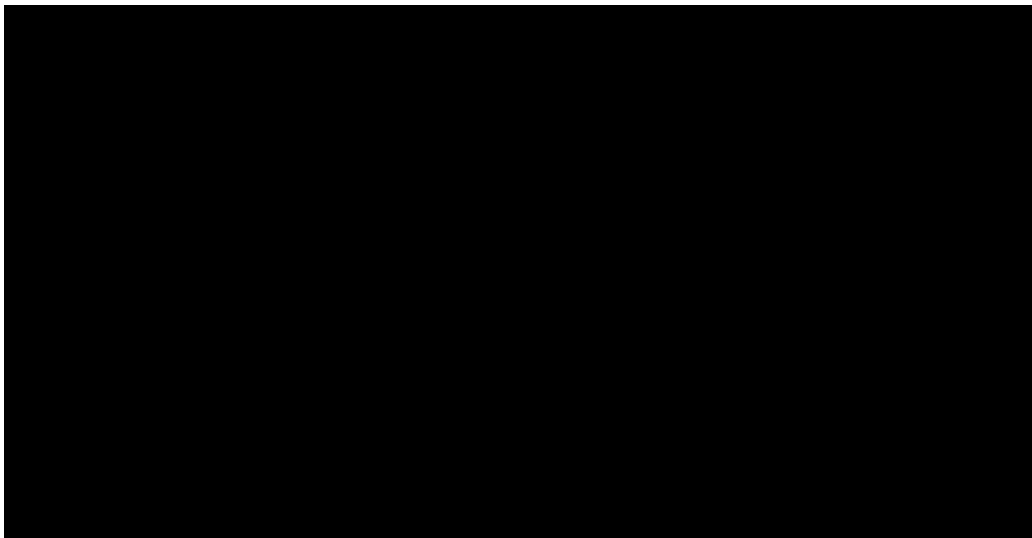


Rysunek 13. Rozkład możliwych wyników, będących rezultatem analizy probabilistycznej dla porównania RAM+PAK z BSC i PAK, perspektywa wspólna, wersja z RSS.....110



Rysunek 14. Rozkład możliwych wyników, będących rezultatem analizy probabilistycznej dla porównania RAM+PAK z BSC i PAK, perspektywa wspólna, wersja bez RSS.....111

Rysunek 15. Krzywa opłacalności, perspektywa płatnika publicznego, wersja z RSS.....112



Rysunek 16. Krzywa opłacalności, perspektywa płatnika publicznego, wersja bez RSS112



Rysunek 17. Krzywa opłacalności, perspektywa wspólna, wersja z RSS.....	112
Rysunek 18. Krzywa opłacalności, perspektywa wspólna, wersja bez RSS	113
Rysunek 19. Region 1, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu Weibulla	138
Rysunek 20. Region 1, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego.....	138
Rysunek 21. Region 1, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-normalnego.....	139
Rysunek 22. Spadek masy ciała<10%, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu Weibulla	139
Rysunek 23. Spadek masy ciała<10%, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego	140
Rysunek 24. Spadek masy ciała<10%, krzywe PFS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-normalnego	140
Rysunek 25. Region 1, krzywe OS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu Weibulla	146

Rysunek 26. Region 1, krzywe OS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego.....	146
Rysunek 27. Spadek masy ciała<10%, krzywe OS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu Weibulla	147
Rysunek 28. Spadek masy ciała<10%, krzywe OS oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego	147
Rysunek 29. Region 1, krzywe TOT oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-normalnego	149
Rysunek 30. Region 1, krzywe TOT oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego.....	149
Rysunek 31. Spadek masy ciała <10%, krzywe TOT oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-normalnego	150
Rysunek 32. Spadek masy ciała <10%, krzywe TOT oszacowane przy użyciu jednowymiarowego rozkładu log-logistycznego	150
Rysunek 33. Histogram czasu pobytu dla JGP S03.....	158
Rysunek 34. Histogram czasu pobytu dla JGP S02.....	159
Rysunek 35. Histogram czasu pobytu dla JGP K27A	160
Rysunek 36. Histogram czasu pobytu dla JGP K26.....	164
Rysunek 37. Histogram czasu pobytu dla JGP E87	165
Rysunek 38. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	172
Rysunek 39. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w	

celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	178
-----------------------------------------------------------------------------------------------	------------

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Analiza ekonomiczna dla panitumumabu
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/057/AW/57_AW_OT_4351_7_Vectibix_CUA_2014.05.22.pdf
3. Analiza ekonomiczna dla pazopanibu
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BIA_RCC_II_LINIA_2012.10.18.pdf
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko Rady konsultacyjnej nr 5/2011 z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Neupogen (filgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
5. Aultman R, Urspruch A., *Analysis of the EQ-5D questionnaire for patients with advanced HER2-positive gastric cancer based on the ToGA study*, ISPOR 13th Annual European Congress, Prague, Czech Republic, 6-9 November 2010;
6. PCN116 Carter G.C., King D.C. i in., *Health state utility values associated with advanced gastric, oesophageal, or gastrooesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review*, Journal of Medical Economics (2015) 18:954-66
7. CESifo DICE Report 2/2012, *End of life drug policies in the UK, Australia and Germany*
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyramza®
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141219130327/anx_130327_pl.pdf
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000725/WC500053680.pdf (dostęp online 02.09.2015)

-
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf (dostęp online 02.09.2015)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego NeoRecormon®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000116/WC500024979.pdf (dostęp online: 02.09.2015)
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen®
http://leki.urpl.gov.pl/files/Neupogen_chpl_600.pdf (dostęp online: 02.09.2015)
13. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 12.06.2015 r.)
14. Ciechanowski K., Hipo- i hipernatremia – przyczyny i zasady terapii? (Hypo- and hypernatremia – causes and principles of therapy), *Forum Nefrologiczne*, 2011, vol 4, no. 4, p. 362-366
15. Curran D, Pozzo C., Zaluski J. i in., *Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial*, *Qual Life Res* (2009) 18:853–861
16. Dane dostarczone przez Zamawiającego
17. Dane refundacyjne NFZ, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6768.html> (data dostępu: 3.11.2015)
18. Doyle S, Lloyd A, Walker M. *Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer* 2008;**62**(3):374-80.
19. Duran A., Spaepen E., Lamotte M., et. Al., *Cost analysis: treatment of chemotherapy-induced anemia with erythropoiesis-stimulating agents in five European countries.*, *Journal of Medical Economics*, 2012, vol. 15, no. 3, p. 409-418,
20. ██████████., *Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę – analiza kliniczna i analiza problemu decyzyjnego*
-

-
21. Flukonazol – opis profesjonalny; Portal Medycyna Praktyczna – baza leków; <http://indeks.mp.pl/leki/desc.html?id=307> (dostęp: 7 kwietnia 2015 r.)
 22. Ford H. E. R., Marshall A., Bridgewater J. A., i in., *Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial*, *The Lancet Oncology* 2014, 15 (1): 78-86
 23. Hironaka S., Ueda S., Yasui H. i in., *Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial*, *Journal of Clinical Oncology* 2013, 31 (35): 4438-4444
 24. Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 7.08.2015 r.)
 25. Kang J. H., Lee S., Lim D., i in., *Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone*, *J Clin Oncol.* 2012 May 1; 30 (13): 1513-8
 26. Kokot F., Franek E. *Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowe i równowagi kwasowo-zasadowej*, w: *Interna Szczeklika, podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2012, pod red. P. Gajewski. pp. 2347-2377
 27. Kontodimopoulos N, Aletras V.H., Paliouras D. i in. *Mapping the cancerspecific EORTC QLQ-C30 to the preference-based EQ-5D, SF-6D, and 15D instruments*, *Value Health* 2009;12:1151-7
 28. Kukielka A., Iwaszczyszyn J., *Anemia w terminalnym okresie choroby nowotworowej – alternatywy postępowania*, <http://www.kpop.republika.pl/prace/anemia.pdf> (data dostępu 01.09.2015)
 29. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. *Health state utilities for metastatic breast cancer*. *Br J Cancer* 2006;**95**(6):683-90.
 30. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. *Health state utilities for non small cell lung cancer*. *Health Qual Life Outcomes* 2008;**6**:84.
 31. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
 32. NCCN 2015; National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastric Cancer, version 3.2015*,
-

-
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (data dostępu: 15.06.2015 r.)
33. NCCN 2015; National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers*, version 3.2015, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (data dostępu: 15.06.2015 r.)
34. Nowicki M., Rutkowski B., Krótco- i długodziałające czynniki pobudzające erytropoezę – kiedy, komu, dlaczego? (Short- and long-acting erythropoiesis stimulating agents – when, to whom and why?), *Forum Nefrologiczne*, 2010, vol 3, no. 2, p. 132-137
35. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013;
36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
37. Peripheral Neuropathy Caused by Chemotherapy, American Cancer Society, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002908-pdf.pdf> (data dostępu 9.12.2015)
38. Potemski P., Polkowski W. (red.), *Nowotwory układu pokarmowego*, 2013 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_2014.pdf (data dostępu: 15.06.2015 r.)
39. Potemski P, Krzakowski M. (red.), *Leczenie wspomagające*, Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych
40. Projekt *Programu lekowego leczenia zaawansowanego raka żołądka*
41. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
42. Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Krakowie, Ulotka Informacyjna, *Koncentrat Krwinek Czerwonych (KKCz)*,
-

-
- http://rckik.krakow.pl/site_media/assets/didactics/2010/03/19/01_KKCz_ulotka.pdf (data dostępu: 09.01.2015)
43. Rodgers G., Becker P., Blinder M i in., *Cancer- and Chemotherapy- induced anemia*, JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2012, 10(5), 628-653
44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
45. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie *minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=g491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 12.06.2015 r.)
46. Shirowa T., Fukuda T., and Shimosuma K., *Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial*, British Journal of Cancer (2011) 105, 1273 – 1278
47. Stowarzyszenie Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej, *Sprawozdanie z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za rok 2013*, Częstochowa
48. Statystyki JGP: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (dostęp online: 01.09.2015)
49. Strona internetowa: http://nutriciamedyczna.pl/page.51.dla_specjalistow.html (dostęp online: 12.06.2015)
50. Strona internetowa: http://ptok.pl/edukacja/artykuly/zespol_zmeczenia_zwiazany_z_nowotworem (dostęp online: 19.08.2015)
51. Strona internetowa: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> (dostęp online: 01.09.2015)
52. Strona internetowa: <https://hematoonkologia.pl/informacie-dla-chorych/materialy-ogolne/id/52/> (dostęp online 01.09.2015)
-

-
53. Strona internetowa WHO: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AE01;
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AA01;
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AB03 (dostęp online 01.09.2015)
 54. Strona internetowa Engauge: <http://digitizer.sourceforge.net/> (dostęp online 01.09.2015)
 55. Streckmann F., Kneis S., Leifert J, i in., *Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy*, *Annals of Oncology*, 2014, 25(2), pp. 493-9
 56. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. *Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma*. *Curr Med Res Opin* 2010;**26**(5):1091-96.
 57. Tournigand C., Andre T., Achille E., *FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study*, *Journal of clinical oncology* 2004, 22(2), 229-237
 58. Therapeutics C. *Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence for pixantrone for the treatment of adults with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma [ID414]. Secondary Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence for pixantrone for the treatment of adults with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma [ID414]* 11/28/2012 2012.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/documents/non-hodgkins-lymphoma-relapsed-refractory-pixantrone-monotherapy-cell-therapeutics2> (dostęp online 10.09.2015)
 59. Thuss-Patience P. C., Kretzschmar A., Bichev D. i in., *Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)*, *Eur J Cancer* 2011, 47 (15): 2306-14
 60. Towarzystwo Przyjaciół Chorych „Hospicjum im. św. Łazarza”, *Sprawozdanie z działalności Towarzystwa Przyjaciół Chorych „Hospicjum im. św. Łazarza” za rok 2013*, Kraków http://www.hospicjum.krakow.pl/hospicjum/sprawozdania/dzialanosc_2013.pdf
 61. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 62. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
-

-
63. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 64. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E. i in., *Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial*, The Lancet Oncology 2014, 15 (11): pp. 1224-1235
 65. Wu B., Li T., Cai J., i in., *Cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapies in patients presenting with gastric cancer after D2 gastrectomy*, BMC Cancer 2014, 14:984
 66. Wu B., Ye M., Chen H. i in., *Costs of Trastuzumab in Combination With Chemotherapy for HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: An Economic Evaluation in the Chinese Context*, Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 2, 2012
 67. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
 68. Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 69. Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 70. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
 71. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 72. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-