



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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 Sp. z o.o.

Warszawa, 8 grudnia 2015 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII 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
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne ⊗ Wnioski końcowe
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Eli Lilly Sp. z o. o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja.....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	20
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	25
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	25
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	33
2.6. Analiza kosztów	33
2.6.1. Ceny leków.....	35
2.6.2. Koszty chemioterapii	40
2.6.3. Koszt diagnostyki i monitorowania	44
2.6.4. Koszt działań niepożądanych	48
2.6.5. Koszty leczenia wspomagającego	50
2.6.6. Koszty hospitalizacji	51

2.6.7. Podsumowanie kosztów	52
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	53
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	54
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	55
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	55
3. Analiza wrażliwości	61
4. Aspekty etyczne i społeczne	72
5. Założenia i ograniczenia	74
6. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	76
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	77
8. Załączniki	79
8.1. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych do leczenia w Programie lekowym leczenia zaawansowanego raka żołądka	79
8.2. Oszacowanie przeciętnego OS i PFS	80
8.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	90
8.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	91
8.5. Wyniki badania ankietowego.....	93
9. Spis tabel	98
10. Spis rysunków	100
11. Bibliografia.....	101

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze postępowanie wspomagające
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	ang. <i>chemotherapy</i> - chemioterapia
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
GPPŻ	gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego
GŻ	gruczolakorak żołądka
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PAK	paklitaksel
pCODR	ang. <i>The pan-Canadian Oncology Drug Review</i> - instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialne za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAM	ramucyrumab
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – relatywna intensywność dawkowania
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTG	Badanie promieniami Rentgena
USG	ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
Wnioskodawca	Eli Lilly Sp. z o.o.

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Cyramza® (ramucyrumabu) 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 w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2016 do sierpnia 2019 roku (dalej okres od września 2016 roku do sierpnia 2017 roku określano jako I rok horyzontu czasowego, okres od września 2017 roku do sierpnia 2018 roku jako II rok, natomiast okres od września 2018 roku do sierpnia 2019 roku jako III rok horyzontu analizy).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na zaawansowanego gruczolaka żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ), u których wykazano progresję choroby po I linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, stanowiska ekspertów klinicznych.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której ramucyrumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, 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 stosowane są terapie, wskazane przez ekspertów w badaniu ankietowym: chemioterapia obejmująca szereg schematów wielolekowych oraz jednolekowych a także BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze postępowanie wspomagające). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której

ramucyrumab stosowany w leczeniu zaawansowanego gruczolakoraka żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek dostępny w ramach programu lekowego.

Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji od ekspertów-klinicyistów. W scenariuszu nowym w stanie równowagi przyjęto, iż udział RAM+PAK (ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem) wyniesie [REDACTED]. Uwzględniono, iż będzie on zdobywał udziały stopniowo dochodząc do stanu równowagi: [REDACTED] roku horyzontu czasowego.

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztu hospitalizacji.

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.

Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego (oraz płatnika publicznego i pacjentów), czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której [REDACTED]

[REDACTED] Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę RSS.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej, kosztów

jednostkowych leków oraz założeń dotyczących długości, skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 728 (688; 791) chorych w I, II oraz III roku finansowania. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [REDACTED] chorych w I roku finansowania, [REDACTED] chorych w II roku finansowania oraz [REDACTED] chorych w III roku finansowania.

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ramucyrumabu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę RSS łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) w populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wnioskować można, że RSS zapewnia stabilny poziom wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach finansowania ramucyrumabu ze środków publicznych.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Cyramza® w populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu ramucyrumabu (Cyramza®) do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego.

Wzrost ten jest spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, niż koszty terapii aktualnie stosowanych w Polsce. Podkreślić jednak należy, że finansowanie ramucyrumabu, stanowiącego na dzień dzisiejszy najskuteczniejszą technologię medyczną stosowaną w leczeniu zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

Należy jednocześnie podkreślić, iż w związku z faktem, że ramucyrumab przeznaczony jest do stosowania u chorych na raka żołądka (choroba rzadka o zagrażającym życiu i wyniszczającym charakterze) i stanowi korzystną opcję leczniczą, pomimo dostępności innych terapii dla tej populacji, został on uznany przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) za „lek sierocy” [12].

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka szacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego są większe o około [REDACTED] roku finansowania w stosunku do wydatków inkrementalnych szacowanych przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Cyramza[®] (ramucyrumabu) 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 w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cyramza[®] (ramucyrumabu) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, stanowiska ekspertów klinicznych.
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od września 2016 roku.
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
-

4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (PAK oraz BSC). Dodatkowo wyznaczono koszty terapii niewskazanych w analizie ekonomicznej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*)*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej

pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 38].

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2016 roku do czerwca 2019 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że ramucyrumab w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany w kategorii refundacyjnej leki stosowane w ramach programu lekowego. W przypadku programów lekowych, gdzie występują ściśle określone reguły leczenia chorych tworzące standard terapeutyczny, stabilizacja na rynku nie powinna trwać dłużej niż trzy lata. Również Wnioskodawca zakłada stopniowe przejmowanie udziałów w rynku technologii wnioskowanej w okresie 3 lat.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona 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 [46])

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [29]).

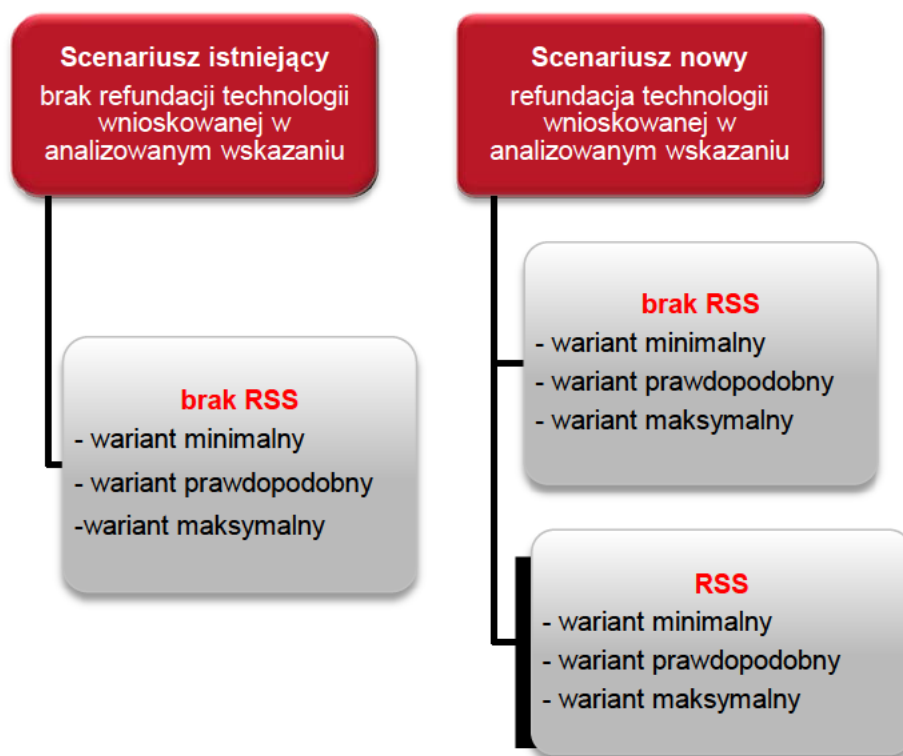
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.3.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*)

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Cyramza®*, ramucyrumab wskazany jest do stosowania [7]:

- ⊕ w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ), u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę;
- ⊕ w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka (GŻ) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GPPŻ), u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę oraz u których leczenie w skojarzeniu z paklitakselem nie jest odpowiednie.

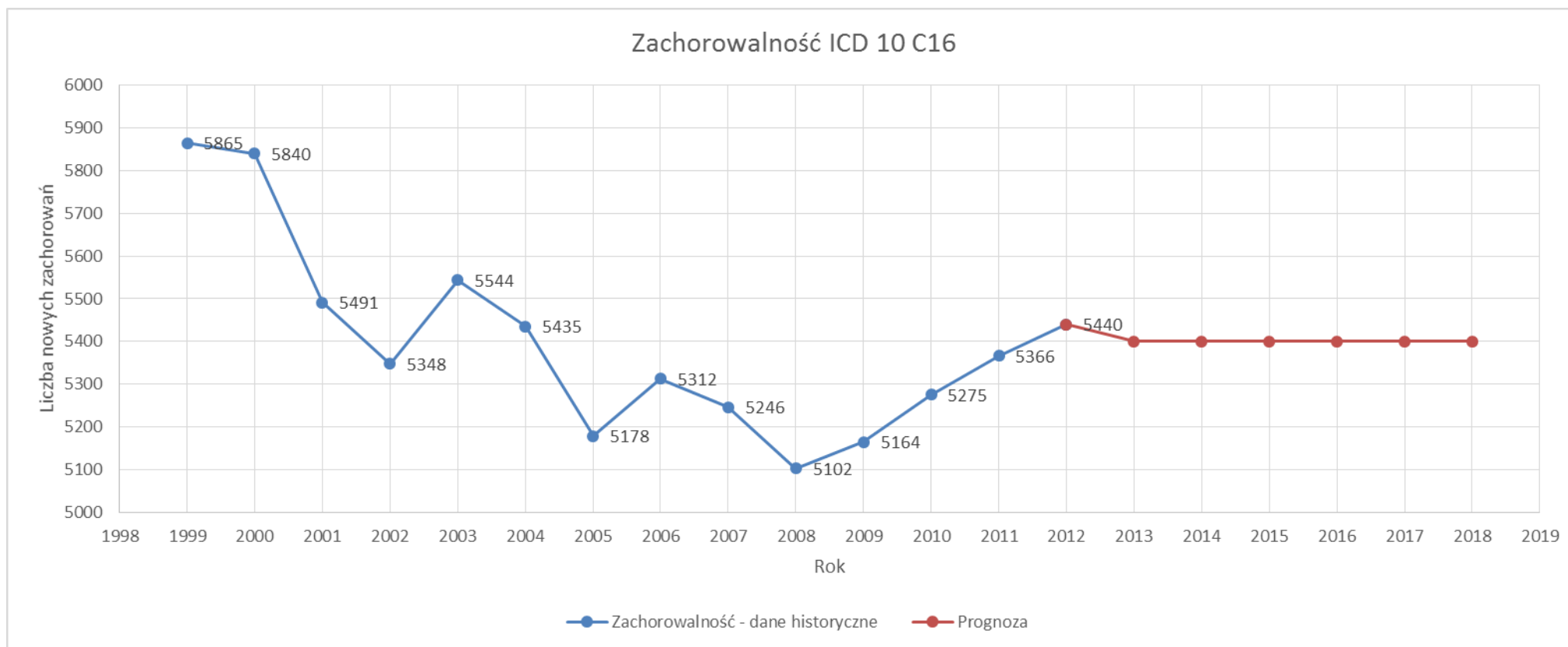
Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych: z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [23] (nowe zachorowania na nowotwór złośliwy żołądka w Polsce), na podstawie opinii ekspertów klinicznych (załącznik, rozdział 8.5), artykułu prof. Marlicz [24] oraz publikacji: *American Cancer Society* [2], *Interna Szczeklika 2012* [13], *Dicken 2005* [10], *Schildberg 2014* [40], *Holzheimer 2001* [18].

Liczbę chorych na raka żołądka oraz połączenia przełykowo żołądkowego oszacowano na podstawie danych historycznych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby dorosłych chorych na nowotwór złośliwy żołądka diagnozowanych w latach 1999-2012¹. Liczba chorych diagnozowanych w tym okresie wahała się w przedziale od ok. 5 100 do ok. 5 900, z silną cyklicznością lecz bez wyraźnego trendu liniowego. W takiej sytuacji

¹ Uwzględniono chorych powyżej 20 roku życia. Na podstawie analizy danych historycznych dotyczących zachorowalności na nowotwór złośliwy żołądka zdarzały się jedynie pojedyncze przypadki zachorowalności osób dorosłych poniżej 20 roku życia.

modele trendu liniowego, wykładniczego lub logarytmicznego cechują się niskimi wartościami współczynników determinacji, będących miarą dopasowania trendu do danych historycznych. W związku z powyższym uznano, że dopuszczalne jest wykonanie prognozy zapadalności jako średniej arytmetycznej z dostępnych danych historycznych. Na rysunku poniżej przedstawiono dane historyczne KRN wraz z prognozą wykonaną na lata 2013-2019.

Rysunek 2.
Zachorowalność na nowotwór złośliwy żołądka u dorosłych (ICD-10 C16)



Źródło: opracowanie własne

Prognozowana liczba zachorowań na nowotwór żołądka wynosi przeciętnie 5 400 zachorowania rocznie. Ze względu na tendencję spadkową zachorowalności w okresie 1999-2008 a następnie utrzymujący się wzrost w okresie 2008-2012 można uznać, że średnia będzie wiarygodną prognozą, ze względu na brak pewności co do kierunku zmian zachorowalności w przyszłości.

W wariacie minimalnym szacowania populacji uwzględniono, iż zachorowalność w horyzoncie analizy będzie utrzymywała się na poziomie minimalnej zachorowalności na nowotwór żołądka na podstawie danych historycznych (5 102 nowe zachorowania), natomiast w wariacie maksymalnym uwzględniono maksymalną zachorowalność wskazaną w danych historycznych (5 865).

Dodatkowo, odnaleziono także informację, iż łagodne nowotwory żołądka stanowią 5-10% (średnio 7,5%) wszystkich nowotworów żołądka [18]. W związku z tym można oszacować, iż liczba nowych dorosłych chorych na nowotwór żołądka (niezależnie od złośliwości) w wariacie prawdopodobnym będzie wynosiła ok. 5 838.

Populację obejmującą wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana stanowią dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego GŻ lub GPPŻ, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.

Uwzględniając fakt, że rak połączenia przełykowo-żołądkowego jest rodzajem raka żołądka (wniosek na podstawie klasyfikacji ICD-10 oraz pochodzenia wspomnianych nowotworów), rak żołądka stanowi około 90% wszystkich nowotworów żołądka [24], a także, że gruczolak żołądka stanowi 90-95% raków żołądka [2, 13], można oszacować, iż roczna zachorowalność na GŻ (w tym GPPŻ) w wariacie prawdopodobnym wynosi ok. 4 860.

Zaawansowany rak żołądka diagnozowany jest u ok. 92-95% chorych [23]. U ok. 50% chorych z zaawansowaną postacią guza wykonanie operacji żołądka nie jest możliwe (rak nieoperacyjny) [10]. W związku z powyższym można wnioskować, iż roczna zachorowalność na GŻ (w tym GPPŻ) miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami (chorzy z przerzutami są klasyfikowani, jako chorzy nieresekcyjni) w wariacie prawdopodobnym wynosi ok. 2 272 chorych.

Według polskich wytycznych [36] standardem postępowania u chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego GŻ lub GPPŻ jest leczenie paliatywne. Zgodnie z wynikami badania ankietowego odsetek chorych leczonych z powodu rozpoznania pierwotnego choroby nieoperacyjnej kwalifikujących się do leczenia paliatywnego I linii wynosi średnio ok. ■■■. Spośród chorych leczonych w ramach I linii leczenia, średnio ok. ■■■ otrzymuje w ramach I linii chemioterapii schematy zawierające pochodną platyny i fluoropirymidynę (zgodnie z wynikami badania ankietowego). Uwzględniając powyższe dane, do leczenia paliatywnego w ramach I linii chemioterapii z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny i fluoropirymidynę w wariacie prawdopodobnym kwalifikuje się średnio ok. 1 445 chorych rocznie. Po zastosowaniu I linii chemioterapii u ok. 20% chorych można oczekiwać zmiany statusu nowotworu z nieresekcyjnego na resekcyjny [40], a więc roczną zachorowalność na zaawansowanego nieresekcyjnego GŻ lub GPPŻ po I linii chemioterapii w wariacie prawdopodobnym można oszacować na ok. 1 156 chorych. W zawiązku z brakiem danych dotyczących odsetka chorych stosujących na I linii leczenia paliatywnego chemioterapię oraz danych dotyczących śmiertelności na I linii leczenia, oszacowana powyżej wielkość populacji jest prawdopodobnie zawyżona, co jest podejściem konserwatywnym.

W celu oszacowania łącznej wielkości populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana dane dla zachorowalności na GŻ (w tym GPPŻ) miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami uzupełniono o chorych, u których wcześniej zdiagnozowano GŻ lub GPPŻ w stadium zaawansowanym i postaci resekcyjnej, a następnie wystąpiła u nich progresja do postaci nieresekcyjnej. W oszacowaniach nie uwzględniono chorych diagnozowanych we wczesnym stadium choroby i z późniejszą progresją do zaawansowanego stadium nieresekcyjnego, ponieważ chorzy Ci już w momencie diagnozy stanowią niewielki odsetek analizowanej populacji (5-8%) [23]. Ponadto grupa tych chorych będzie jeszcze mniejsza po wykluczeniu chorych, u których możliwe jest przeprowadzenie operacji, ale u których wystąpi zgon w trakcie leczenia.

Jak wspomniano wcześniej, u ok. 50% chorych z zaawansowaną postacią guza wykonanie operacji żołądka nie jest możliwe, co oznacza, iż u połowy chorych guz jest resekcyjny. Odnaleziono informację, iż nawrót choroby po resekcji guza występuje u około 40-65% chorych [10]. Uwzględniając tych chorych, przy założeniu, iż średnio ■■■ z nich kwalifikuje się do leczenia paliatywnego I linii (dane pochodzące z ankiety), a spośród nich średnio ■■■ otrzymuje schematy zawierające pochodną platyny i fluoropirymidynę, do leczenia paliatywnego w ramach I linii chemioterapii z zastosowaniem schematów zawierających

pochodne platyny i fluoropirymidynę w wariacie prawdopodobnym kwalifikuje się dodatkowo średnio ok. 760 chorych rocznie.

Podsumowując, w wariacie prawdopodobnym populacja wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana wynosi ok. 1 916 chorych rocznie.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w obliczeniach uwzględniono jedynie chorych zdiagnozowanych w danym roku i nie brano pod uwagę kumulacji chorych z lat poprzednich. Wynika to z faktu, że mediana czasu wolnego od progresji choroby u chorych stosujących w I linii chemioterapii schematy epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina, docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl, cisplatyna + fluorouracyl znajduje się w przedziale 4,0-7,4 miesięcy [19, 31, 32, 41, 45, 51, 48, 49]. Oznacza to, że około połowa chorych doświadczy progresji choroby najpóźniej w czasie 7,4 miesięcy leczenia I linią chemioterapii. W związku z relatywnie krótką medianą czasu wolnego od progresji choroby uzasadnione jest przyjęcie, że wszyscy chorzy z I linii w ciągu roku doświadczą progresji choroby. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ część chorych może umrzeć w trakcie I linii leczenia (w badaniach klinicznych zgon również oznacza progresję choroby), jednak bez znajomości warunkowego rozkładu czasu przeżycia całkowitego nie jest możliwe wyznaczenie odsetka chorych, którzy umierają w trakcie leczenia. Należy jednak zauważyć, że część chorych po progresji choroby nie będzie kwalifikować się do kolejnej linii leczenia w związku z np. pogorszeniem stanu sprawności, zespołem wyniszczenia nowotworowego czy działaniami niepożądanymi chemioterapii.

W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane do oszacowania populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.

Tabela 1.
Parametry uwzględnione przy oszacowaniu populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Parametr		Odsetek	Źródło
Odsetek chorych z łagodnym nowotworem żołądka wśród wszystkich chorych na nowotwór żołądka (niezależnie od złośliwości)		7,5%	<i>Holzheimer 2001 [18]</i>
Odsetek chorych z rakiem żołądka wśród wszystkich chorych z nowotworami żołądka		90,0%	<i>Marlicz [24]</i>
Odsetek chorych z gruczolakiem żołądka		92,5%	<i>American Cancer Society [2], Interna Szczeklika 2012 [13]</i>
Postać raka żołądka w momencie diagnozy:	wczesna	6,5%	KRN [23]
	zaawansowana	93,5%	KRN [23]

Parametr	Odsetek	Źródło
Odsetek chorych z zaawansowaną postacią, u których operacja nie jest możliwa (rak nieoperacyjny)	50,0%	<i>Dicken 2005</i> [10]
Odsetek chorych leczonych z powodu rozpoznania pierwotnego choroby nieoperacyjnej kwalifikujących się do leczenia paliatywnego I linii	■	Badanie ankietowe
Odsetek chorych przyjmujących chemioterapię I linii zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę	■	Badanie ankietowe
Odsetek chorych z zaawansowaną postacią, u których możliwa jest operacja (rak resekcyjny)	50,0%	<i>Dicken 2005</i> [10]
Odsetek chorych z nawrotem po resekcji guza	52,5%	<i>Dicken 2005</i> [10]
Odsetek chorych, u których doszło do wznowy po leczeniu radykalnym kwalifikujących się do leczenia paliatywnego I linii	■	Badanie ankietowe
Odsetek chorych przyjmujących chemioterapię I linii zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę	■	Badanie ankietowe
Odsetek chorych, u których można oczekiwać zmiany statusu nowotworu z nieresekcyjnego na resekcyjny, po zastosowaniu I linii chemioterapii	20,0%	<i>Schildberg 2014</i> [40]

Źródło: opracowanie własne

Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

	I rok	II rok	III rok
Wariant minimalny	1 810	1 810	1 810
Wariant prawdopodobny	1 916	1 916	1 916
Wariant maksymalny	2 081	2 081	2 081

Źródło: opracowanie własne

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego GŻ lub GPPŻ, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę (populacja zgodna z projektem programu lekowego).

Zawężono populację chorych, u których wnioskowana technologia może być stosowana zgodnie z kryterium kwalifikacji do *Programu lekowego*: sprawność w stopniu 0-1 wg

klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG. Na podstawie posteru *Brown 2015* [5], przyjęto, iż odsetek chorych z ECOG równym 0 lub 1 wynosi ok. 53%².

Dodatkowo w analizie rozważono zapisy z projektu *Programu lekowego*, związane z przeciwwskazaniami do stosowania RAM+PAK (8.1):

7. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:

- ⊗ liczba granulocytów $\geq 1500/\text{mm}^3$,
- ⊗ liczba trombocytów $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$;

8. wyniki badania czynności wątroby i nerek:

- ⊗ obliczony klirens kreatyniny $\geq 50\ \text{ml/min}$.

W celu oszacowania odsetka chorych, z powyżej wymienionymi kryteriami włączenia do *Programu lekowego*, wykorzystano częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących I linię chemioterapii. Na podstawie publikacji *Turkeli 2015* [45], *Waddel 2013* [48], *Okines 2010* [31] oraz *Schønermann 2008* [41] oszacowano odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi (trombocytopenia, neutropenia, nefrotoksyczność) w stopniu 3 lub większym. Uznano, że wystąpienie tych zdarzeń niepożądanych będzie mieć wpływ na wyniki badań niezbędnych do kwalifikacji do *Programu lekowego*. Trombocytopenia (małopłytkowość) to obniżenie liczby płytek krwi poniżej $150\ 000/\text{mm}^3$. [14] Zgodnie ze skalą nasilenia zdarzeń niepożądanych wg WHO (patrz *Zarządzenie NFZ 85/2014/DGL* [58]) obniżenie liczby płytek krwi poniżej $99\ 000/\text{mm}^3$ stanowi zdarzenie niepożądane w stopniu 1, natomiast małopłytkowość w stopniu 3 to obniżenie liczby płytek krwi poniżej $49\ 000/\text{mm}^3$ a zatem ponad dwukrotnie poniżej poziomu dopuszczalnego w kryteriach *Programu lekowego*. Granulocyty dzielą się na neutrofile, bazofile i eozynofile. W związku z powyższym przyjęto, że neutropenia może wiązać się z obniżeniem liczby granulocytów. Neutropenia jest to obniżenie liczby neutrofilek poniżej $1500/\text{mm}^3$. [15]. Zgodnie ze skalą nasilenia zdarzeń niepożądanych wg WHO obniżenie liczby granulocytów do poziomu poniżej $900/\text{mm}^3$ stanowi zdarzenie niepożądane w stopniu 3, a zatem o ok. 1/3 poniżej poziomu dopuszczalnego w kryteriach *Programu lekowego*. W związku z powyższym należy uznać,

² Uwzględniono odsetek chorych z ECOG równym 0 lub 1, którzy przerwali I linię chemioterapii (7% z ECOG równym 0 oraz 46% z ECOG równym 1).

³ W źródle podano błędnie jednostki „mm²” zamiast mm³

że wykorzystanie działań niepożądanych neutropenii i trombocytopenii w 3 stopniu nasilenia jest rozwiązaniem konserwatywnym. Nefrotoksyczność (ang. *renal toxicity*) definiuje się jako chorobę lub dysfunkcję nerek, spowodowaną lekami lub substancjami chemicznymi [3]. Klirens kreatyniny jest jednym z wyznaczników nieprawidłowej funkcji nerek – wartość < 50 ml/min. oznacza zaburzenie czynności nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [16]. Na podstawie kryteriów CTCAE [26] można wnioskować, iż nefrotoksyczność w stopniu 2 lub wyższym odpowiada zaburzeniom czynności nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. W niniejszej analizie uwzględniono tylko nefrotoksyczność w stopniu 3. lub 4., nie odnaleziono publikacji pozwalających na oszacowanie częstości występowania nefrotoksyczności w stopniu 2. lub 5. – wykorzystanie odsetka chorych bez powyższych zdarzeń niepożądanych jest rozwiązaniem konserwatywnym.

W tabeli poniżej wskazano odsetki chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi w analizowanych publikacjach oraz oszacowane ryzyko wystąpienia któregoś ze zdarzeń niepożądanych.

Tabela 3.
Odsetek chorych z trombocytopenią, neutropenią lub nefrotoksycznością na podstawie badań: Turkeli 2015, Waddel 2013, Okines 2010 oraz Schønnermann 2008

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia	Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (%)						Średnia
		Turkeli 2015	Waddel 2013		Okines 2010		Schønnermann 2008	
			Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana	Grupa kontrolna		
Trombocytopenia	3	b/d	2,6	1,1	0,0	0,0	1,9	-
	4-5	b/d	1,5	0,0			0,0	
	Suma 3, 4 lub 5	7,8	4,1	1,1	0,0	0,0	1,9	
Neutropenia	3	b/d	17,3	8,3	b/d	b/d	15,1	-
	4-5	b/d	10,5	4,3	b/d	b/d	1,9	
	Suma 3, 4 lub 5	10,9	27,8	12,7	15,4	37,5	17,0	20,2
Nefrotoksyczność	3, 4 lub 5	7,8	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	7,8

Źródło: opracowanie własne

Przy założeniu, że zdarzenia niepożądane występują niezależnie wyznaczono odsetek chorych bez trombocytopenii, neutropenii, nefrotoksyczności w 3 lub wyższym stopniu po 1. linii chemioterapii ze wzoru:

$$(1 - 2,5\%)(1 - 20,2\%)(1 - 7,8\%)$$

Przyjęto, iż oszacowany odsetek chorych (71,7%) spełnia kryteria 7. i 8. projektu *Programu lekowego* (8.1).

Uwzględniając populację chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana oraz kryteria włączenia i wykluczenia chorych z projektu *Programu lekowego* oszacowano populację docelową. Całkowitą liczbę chorych w populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Oszacowanie populacji docelowej

	I rok	II rok	III rok
Wariant minimalny	688	688	688
Wariant prawdopodobny	728	728	728
Wariant maksymalny	791	791	791

Źródło: opracowanie własne

Zaznaczyć należy, iż w analizie nie uwzględniono wszystkich kryteriów kwalifikacji wskazanych w projekcie *Programu lekowego*. W analizie nie brano pod uwagę nadwrażliwości na jakąkolwiek substancję pomocniczą, co jest standardowym założeniem, stosowanym ze względu na brak takich danych. Zaznaczyć również należy, że szacowanie liczby chorych z przeciwwskazaniami wpłynęłoby na wzrost niepewności wyniku analizy (nie ma przykładowo żadnych danych informujących u ilu chorych przeciwwskazania mogą występować łącznie, ile kobiet może opóźnić kwalifikację do programu z uwagi na ciążę, ile kobiet rezygnuje z karmienia piersią w momencie kwalifikacji do programu itp.). Nie uwzględnienie wymienionych przeciwwskazań nie zwiększa niepewności wyniku i powoduje, że otrzymane oszacowanie populacji docelowej jest wykonane w sposób konserwatywny. Ewentualne uwzględnienie wszystkich przeciwwskazań może jedynie zmniejszyć liczbę tych chorych.

W związku z powyższym oszacowanie populacji docelowej zostało dokonane w oparciu o najlepsze dostępne dane.

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie ramucyrumab nie jest w Polsce stosowany.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Niniejsza analiza wpływu na budżet bazuje na kryteriach:

- ⊕ kwalifikacji,
- ⊕ uniemożliwiających udział w programie,
- ⊕ wykluczenia pacjentów

z projektu *Programu lekowego leczenia zaawansowanego raka żołądka*.

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w nowym *Programie lekowym leczenia zaawansowanego raka żołądka*, w ramach którego finansowana może być technologia wnioskowana, wskazano w załączniku 8.1.

2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych określono na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytania: *Czy stosujecie Państwo u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka chemioterapię II linii? U jakiego odsetka chorych (szacunkowo) przeleczonych I linią chemioterapii? Proszę przypisać odsetek chorych leczonych w II linii do poszczególnych schematów, oraz "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 technologii medycznych wskazanych przez klinicystów z dalszej analizy wykluczono kategorię „inne (jakie?)” ze względu na niewielki procentowy udział tych schematów, w II i w III linii leczenia wynoszący odpowiednio: 0,97% i 1,67%, oraz wzrost niepewności jaki wiązałby się z koniecznością estymacji kosztu dla nieokreślonych schematów chemioterapii. Przeciętne udziały

przypadku objęcia refundacją ramucyrumabu w tym wskazaniu?”. Odpowiedzi klinicystów przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 6.
Odsetki chorych stosujących technologie medyczne wskazane przez ekspertów-klinicystów

Ekspert	Odpowiedź
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

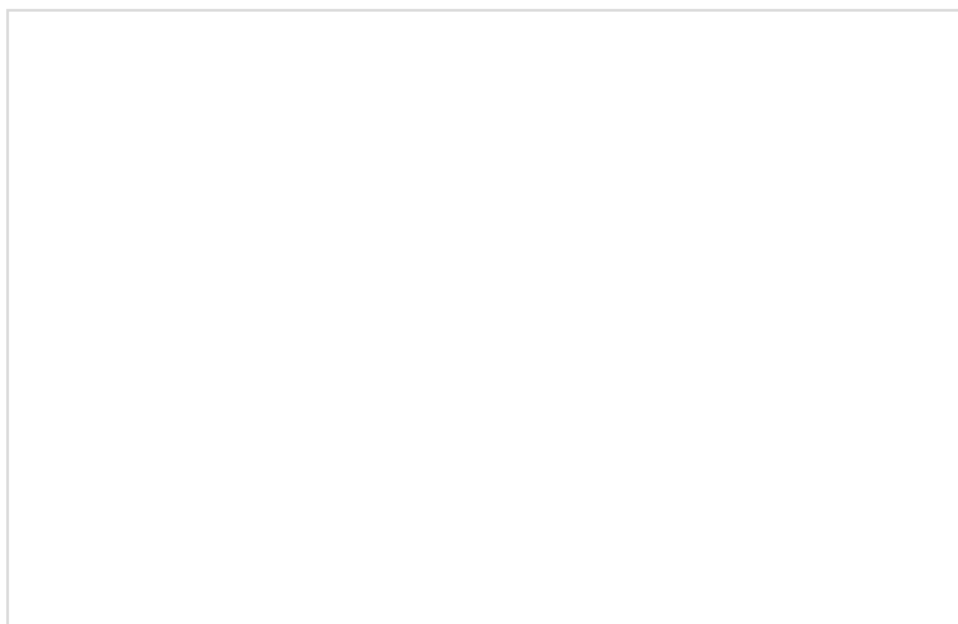
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 3.
Zastosowanie BSC zamiast aktywnego leczenia w Polsce.



Powyższy wykres pokazuje, że istnieją ośrodki leczące chorych w analizowanym wskazaniu, które zarówno prawie nie stosują BSC jak i ośrodki, które prawie nie stosują chemioterapii w II linii leczenia. Rozpiętość stosowania BSC waha się pomiędzy [REDACTED]. Na tej podstawie można wnioskować, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Cyramza® stosowany będzie on w większym stopniu w ośrodkach, które obecnie częściej stosują chemioterapię niż BSC. W związku z tym zasadne jest wprowadzenie do analizy dwóch stóp przejścia rynku: przejścia w rynku od chemioterapii oraz przejścia rynku od BSC. Parametry opisuje zależność:

$$\text{przejście w rynku od CTH} + \text{przejście rynku od BSC} = \text{udział w rynku RAM+PAK}$$

Zakładając, że udział w rynku RAM+PAK jest stały, oba parametry można znormalizować do jedności, dzieląc obustronnie przez udział RAM+PAK:

$$u_{CTH} + u_{BSC} = 1$$

Z powyższej relacji wynika, że przejście rynku od CTH i BSC są od siebie ściśle zależne. W związku z powyższym można wprowadzić proporcję $\frac{u_{CTH}}{u_{BSC}}$, która oznacza liczbę chorych stosujących chemioterapię, przypadających na jednego chorego stosującego BSC. Zmieniając tą proporcję w analizie można testować strukturę przechodzenia do ramienia RAM+PAK z chemioterapii oraz BSC. Jeśli jej wartość wynosi 0, to RAM+PAK przejmuje tylko chorych z ramienia BSC i jest bez wpływu na refundację innej chemioterapii. Taki wariant jest jednak nieprawdopodobny. Jeżeli wartość proporcji $\frac{u_{CTH}}{u_{BSC}}$, wynosi 9 to oznacza, że dokładnie 90% chorych stosujących RAM+PAK została przejęta z chemioterapii i 10% z BSC, co oznacza, że im większa jest jej wartość tym mniejszy wpływ RAM+PAK na liczbę chorych stosujących BSC.

Jako estymator proporcji $\frac{u_{CTH}}{u_{BSC}}$ w analizie podstawowej wykorzystano przeciętny stosunek odsetka chorych stosujących CTH do odsetka chorych stosujących BSC oszacowany na podstawie danych z ankiety. Stosunek ten wyniósł w przybliżeniu 1,88 co oznacza, że na jednego chorego, który stosuje tylko BSC przypada 1,88 chorych, którzy stosują chemioterapię. W analizie przyjęto, że na jednego chorego, który przeszedł do RAM+PAK z BSC przypada 1,88 chorych, którzy przechodzą do RAM+PAK z chemioterapii.

-
- ⊕ Chorzy, którzy stosowali BSC w II linii leczenia będą także stosować BSC po progresji choroby.
 - ⊕ Rozkład technologii medycznych w III linii po RAM+PAK jest taki sam jak po PAK.
-

W tabeli poniżej przedstawiono udziały schematów w III linii leczenia w zależności od terapii stosowanej przed progresją choroby. Udziały te nie ulegają zmianie w zależności od scenariusza.

Tabela 8.
Udziały technologii medycznych stosowanych w III linii leczenia

II linia	III linia leczenia														
	ECF	ECX	DCF	EOX	CPT-11+FU/LV	XP	FUP	ELF	trastuzu mab + XP/FUP	docetak sel	paklitak sel	irinotek an	5FU	FOLFIRI	BSC
RAM+P XL	0,00%	0,21%	0,00%	0,14%	1,60%	1,39%	0,00%	2,16%	0,00%	3,70%	0,00%	6,49%	5,09%	2,16%	77,06%
ECF	0,00%	0,20%	0,00%	0,14%	1,56%	1,36%	0,00%	2,10%	0,00%	3,59%	2,78%	6,31%	4,95%	2,10%	74,92%
ECX	0,00%	0,00%	0,00%	0,14%	1,56%	1,36%	0,00%	2,11%	0,00%	3,60%	2,79%	6,32%	4,96%	2,11%	75,07%
DCF	0,00%	0,20%	0,00%	0,14%	1,56%	1,36%	0,00%	2,10%	0,00%	3,59%	2,78%	6,31%	4,95%	2,10%	74,92%
EOX	0,00%	0,20%	0,00%	0,00%	1,56%	1,36%	0,00%	2,10%	0,00%	3,60%	2,78%	6,31%	4,96%	2,10%	75,02%
CPT-11+FU/LV	0,00%	0,21%	0,00%	0,14%	0,00%	1,38%	0,00%	2,13%	0,00%	3,65%	2,82%	6,40%	5,03%	2,13%	76,10%
XP	0,00%	0,21%	0,00%	0,14%	1,58%	0,00%	0,00%	2,13%	0,00%	3,64%	2,82%	6,39%	5,02%	2,13%	75,95%
FUP	0,00%	0,20%	0,00%	0,14%	1,56%	1,36%	0,00%	2,10%	0,00%	3,59%	2,78%	6,31%	4,95%	2,10%	74,92%
ELF	0,00%	0,21%	0,00%	0,14%	1,59%	1,39%	0,00%	0,00%	0,00%	3,67%	2,84%	6,44%	5,06%	2,15%	76,52%
docetak sel	0,00%	0,21%	0,00%	0,14%	1,62%	1,41%	0,00%	2,18%	0,00%	0,00%	2,88%	6,54%	5,13%	2,18%	77,71%
paklitak sel	0,00%	0,21%	0,00%	0,14%	1,60%	1,39%	0,00%	2,16%	0,00%	3,70%	0,00%	6,49%	5,09%	2,16%	77,06%
irinotek an	0,00%	0,22%	0,00%	0,14%	1,66%	1,45%	0,00%	2,24%	0,00%	3,84%	2,97%	0,00%	5,28%	2,24%	79,96%

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 9.
Oszacowanie liczby chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym

	I rok	II rok	III rok
Wariant minimalny	■	■	■
Wariant prawdopodobny	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ramucyrumabu, lek ten nie będzie stosowany.

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [4] (dodatkowo uwzględniono technologie medyczne z którymi nie porównano się w *Analizie ekonomicznej*, a które są obecnie stosowane w analizowanym wskazaniu). Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego 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.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i terapii alternatywnych) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 10.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 10.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w Programie lekowym	Uwzględniono, że zawiera się w koszcie monitorowania w ramieniu RAM+PAK w ramach ryczału za monitorowanie.
Koszt opieki w terminalnej fazie choroby nowotworowej	Przeciętna długość życia w analizowanym wskazaniu wynosi mniej niż 12 miesięcy. Koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej będzie jedynie przesunięty w czasie ale jednakowy dla wszystkich chorych.

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS), świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (SOK) dokonano na podstawie *Informatora o umowach* [20]. 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 11.
Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)	Odchylenie standarowe
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
SOK	Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych	11.0000.048.02	10,81	0,89
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. W analizie uwzględniono dane z badania *RAINBOW* udostępnione przez zamawiającego. Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 12.
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

2.6.1. Ceny leków

2.6.1.1. Ramucyrumab

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania 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 w ramach *Wykazu leków refundowanych*, w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [47].

Cenę zbytu netto ramucyrumabu otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [redacted] [8]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [47].

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której [redacted]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Z uwzględnieniem RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cyramza®* określono, że zalecana dawka 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 wynosi 8 mg/kg, podawane przed paklitakselem we wlewie dożylnym w pierwszym i piętnastym dniu cyklu trwającego 28 dni [7]. 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 rzeczywistego zużyciu leku w analizie uwzględniono współczynniki RDI (ang. *relative dose intensity* - relatywna intensywność dawki) z badania *RAINBOW* (publikacja *Wilke 2014* [50]). Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 14.
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 12) 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 15.
Koszt cyklu leczenia schematem RAM+PAK w wersji z uwzględnieniem RSS (tożsamy w obu rozpatrywanych perspektywach analizy)

Substancja	Dawka leku	Jednorazowa dawka leku na chorego	Realna dawka leku	Koszt jednej dawki	Liczba dawek na cykl	Koszt substancji na cykl
RAM	8 mg/kg	█	█	█	█	█
PAK	80 mg/m ²	142,40	119,05	132,98	3	383,49

Tabela 16.

Koszt cyklu leczenia schematem RAM+PAK w wersji bez uwzględnienia RSS (tożsamy w obu rozpatrywanych perspektywach analizy)

Substancja	Dawka leku	Jednorazowa dawka leku na chorego	Realna dawka leku	Koszt jednej dawki	Liczba dawek na cykl	Koszt substancji na cykl
RAM	8 mg/kg	█	█	█	█	█
PAK	80 mg/m ²	142,40	119,05	132,98	3	383,49

Koszt podania leków wyznaczono zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 14/2015/DGL* [54] regulującym warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

Tabela 17.

Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych

Technologia medyczna	Średni koszt podania (PLN)	Źródło/uzasadnienie
RAM+PAK	286	Średni koszt świadczeń hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu (468 PLN) oraz przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (104 PLN)
Pre-medykacja	n.d.	Przyjęto że zawiera się w kosztach przedstawionych powyżej

2.6.1.2. Pozostałe leki

W tabelach poniżej (Tabela 18, Tabela 19) przedstawiono średni koszt płatnika publicznego w przeliczeniu na miligram substancji uwzględnionych w analizie w ramach BSC oraz leczenia działań niepożądanych. Do ich oszacowania wykorzystano ceny hurtowe i detaliczne oraz wysokość dopłaty świadczeniodawcy (o ile występuje) leków finansowanych w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego uwzględniono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* [29]. Udziały w rynku poszczególnych substancji oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ za rok 2015 (okres od stycznia do lipca 2015 roku) [9].

Tabela 18.

Jednostkowy koszt leków refundowanych w ramach listy A1 (PLN)

Substancja czynna	Perspektywa płatnika publicznego		Jednostka
	Koszt na jednostkę (PLN)	Odchylenie standardowe	
Filgrastimum i.v.	4,61	0,15	mln j.m.
Morphinum p.o.	0,04	0,02	mg
Morphinum i.v.	1,09	0,00	mg
Fentanylum t.d.	3,70	2,31	mg
Fentanylum s.l.	64,52	44,25	mg
Fentanylum n.	123,05	73,39	mg
Buprenorphinum s.l.	2,96	0,00	mg
Buprenorphinum t.d.	2,42	0,00	mg
Calcii folinas p.o.	0,10	0,00	mg
Calcii folinas i.v.	0,22	0,00	mg
Amoxicillinum p.o.	0,62	0,43	g
Ciprofloxacinum p.o.	0,74	0,00	g
Fluconazolium p.o.	0,02	0,00	mg

Tabela 19.
Jednostkowy koszt leków refundowanych w ramach listy C (PLN)

Substancja czynna	Perspektywa płatnika publicznego		Jednostka
	Koszt na jednostkę (PLN)	Odchylenie standardowe	
Filgrastimum i.v.	3,90	0,81	mln j.m.
Capecitabinum tabl.	0,01	0,00	mg
Docetaxelum i.v.	6,39	4,25	mg
Fluorouracilum i.v.	0,02	0,00	mg
Irinotecani hydrochloridum trihydricum i.v.	2,24	2,73	mg
Paclitaxelum i.v.	1,07	0,70	mg
Calcii folinas i.v.	0,14	0,04	mg
Calcii folinas tabl.	0,08	0,00	mg
Epoetinum alfa s.c.	0,03	0,00	mln j.m.
Epoetinum beta s.c.	0,04	0,00	mln j.m.
Darbepoetinum alfa s.c.	7,14	0,00	mcg
Epirubicini hydrochloridum i.v.	1,99	0,09	mg

Substancja czynna	Perspektywa płatnika publicznego		Jednostka
	Koszt na jednostkę (PLN)	Odchylenie standardowe	
Cisplatinum i.v.	0,73	0,06	mg
Oxaliplatinum i.v.	0,74	0,02	mg
Etoposidum i.v.	0,17	0,00	mg

2.6.2. Koszty chemioterapii

W analizie uwzględniono następujące schematy chemioterapii stosowane w drugiej i trzeciej linii leczenia w analizowanym wskazaniu, wskazane przez ekspertów-klinicystów. Dawkowanie schematów zaczerpnięto z publikacji *PTOK 2013* [36], *NCCN 2015* [27, 28], *Hironaka 2013* [17] oraz *Touringand 2004* [42].

Tabela 20.
Schematy chemioterapii uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja	Dawka jednostkowa	Jednostka	Liczba dawek na cykl	Długość cyklu (dni)	Źródło
ECF	Epirubicyna	50	mg/m ²	1	21	PTOK 2013
	Cisplatyna	60	mg/m ²	1	21	
	Fluorouracyl	200	mg/m ²	21	21	
ECX	Epirubicyna	50	mg/m ²	1	21	PTOK 2013
	Cisplatyna	60	mg/m ²	1	21	
	Kapecytabina	1250	mg/m ²	21	21	
DCF	Docetaksel	75	mg/m ²	1	28	PTOK 2013
	Cisplatyna	75	mg/m ²	1	28	
	Fluorouracyl	750	mg/m ²	5	28	
EOX	Epirubicyna	50	mg/m ²	1	21	PTOK 2013
	Oksaliplatylna	130	mg/m ²	1	21	
	Kapecytabina	1250	mg/m ²	21	21	
CPT-11+FU/LV	Irinotekan	180	mg/m ²	1	14	PTOK 2013
	Folinian wapnia	200	mg/m ²	2	14	
	Fluorouracyl (bolus)	400	mg/m ²	1	14	
	Fluorouracyl (wlew ciągły)	600	mg/m ²	2	14	
XP	Kapecytabina	2000	mg/m ²	14	24,5	PTOK 2013
	Cisplatyna	80	mg/m ²	1	24,5	
FUP	Fluorouracyl	875	mg/m ²	5	28	PTOK 2013
	Cisplatyna	87,5	mg/m ²	1	28	

Schemat	Substancja	Dawka jednostkowa	Jednostka	Liczba dawek na cykl	Długość cyklu (dni)	Źródło
ELF	Folinian wapnia	300	mg/m ²	3	28	PTOK 2013
	Etopozyd	120	mg/m ²	3	28	
	Fluorouracyl	500	mg/m ²	3	28	
docetaksel	Docetaksel	75	mg/m ²	1	21	NCCN 2015
paklitaksel	Paklitaksel	80	mg/m ²	3	28	NCCN 2015
irinotekan	Irinotekan	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	
	Folinian wapnia	200	mg/m ²	2**	14	
	Irinotekan	180	mg/m ²	1	14	

*uwzględniono dawkę fluorouracylu stosowanego w skojarzeniu z cisplatiną

**Na podstawie publikacji *Touringand 2004* [44] dawka folinianu wapnia wynosi 200 lub 400 mg/m² w pierwszym dniu cyklu. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 [36] dawka folinianu wapnia wynosi 200 mg/m² w pierwszym i w drugim dniu cyklu (jednakże dawka fluorouracylu podana w wytycznych jest znacznie niższa, wynosi łącznie 200 mg na cykl). W związku z tym w ramach schematu FOLFIRI uwzględniono, że folinian wapnia jest podawany 2x200 mg w ciągu cyklu (łączna dawka wynosi 400 mg).

Koszt podania chemioterapii wyznaczono zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 80/2014/DGL* regulującym warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

Tabela 21.

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 kompleksową realizacją świadczeń)	3	x	x	x
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	x	x	x

Wyceniając koszt podania leków kierowano się czasem trwania wlewu dożylnego. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 [36] w przypadku podania fluorouracylu wymagany jest wlew ciągły trwający od 2 do 5 dni. W analizie uwzględniono, że w przypadku tak długotrwałego podania

konieczne będzie rozliczenie w ramach świadczenia *hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie*. W przypadku pozostałych schematów zastosowano przyjęto, że mogą być one rozliczone w ramach następujących świadczeń: *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*, *porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)* oraz *porada ambulatoryjna związana z chemioterapią*. W związku z powyższym uwzględniono średni koszt tych świadczeń. W tabeli poniżej przedstawiono koszt podania schematów uwzględniony w analizie (koszt premedykacji zawiera się w koszcie podania):

Tabela 22.
Koszt podania schematów chemioterapii

Schemat	Koszt podania (PLN)	Uwagi
ECF	9 984,00	Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 wymagany jest ciągły wlew fluorouracylu przez 21 dni. Uwzględniono podanie w ramach świadczenia <i>hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie</i> .
ECX	208,00	Średni koszt świadczeń: <i>hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (364 PLN)</i> , <i>porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (156 PLN)</i> oraz <i>porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (104 PLN)</i>
DCF	2 496,00	Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 wymagany jest ciągły wlew fluorouracylu przez 5 dni. Uwzględniono podanie w ramach świadczenia <i>hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie</i> .
EOX	208,00	Średni koszt świadczeń: <i>hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (364 PLN)</i> , <i>porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (156 PLN)</i> oraz <i>porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (104 PLN)</i>

Schemat	Koszt podania (PLN)	Uwagi
CPT-11+FU/LV	1 040,00	Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 wymagany jest ciągły wlew fluorouracylu przez 2 dni. Uwzględniono podanie w ramach świadczenia hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie.
XP	208,00	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)
FUP	2 496,00	Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 wymagany jest ciągły wlew fluorouracylu przez 5 dni. Uwzględniono podanie w ramach świadczenia hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie.
ELF	624,00	Trzy razy 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)
docetaksel	624,00	
paklitaksel	624,00	
irinotekan	208,00	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)
5FU	2 496,00	Uwzględniono podanie w ramach świadczenia hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie, przez 5 dni.
FOLFIRI	1 040,00	Uwzględniono podanie w ramach świadczenia hospitalizacja

Schemat	Koszt podania (PLN)	Uwagi
		onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie, przez 2 dni.

Uwzględniając dawkowanie przedstawione w tabeli powyżej, przeciętną masę i powierzchnię ciała z badania *RAINBOW* (patrz Tabela 12), koszt jednostkowy leków refundowanych w ramach listy C (patrz Tabela 19) oraz koszt podania (patrz Tabela 22) wyznaczono przeciętny koszt cyklu chemioterapii. Koszt ten następnie przeliczono na miesiąc leczenia uwzględniając przeciętną długość cyklu, tak aby umożliwić porównanie kosztów. Koszt ten przedstawiono w tabeli poniżej (koszt zmienny oznacza koszt ponoszony w kolejnych miesiącach):

Tabela 23.
Koszt całkowity chemioterapii w przeliczeniu na miesiąc

Schemat chemioterapii	Koszt stały	Koszt zmienny
ECF	0,00	15 005,53
ECX	0,00	1 311,60
DCF	0,00	3 858,17
EOX	0,00	1 448,78
CPT-11+FU/LV	0,00	4 143,93
XP	0,00	972,06
FUP	0,00	2 964,91
ELF	0,00	1 091,51
docetaksel	0,00	2 143,38
paklitaksel	0,00	1 125,12
irinotekan	0,00	1 305,50
5FU	0,00	5 660,43
FOLFIRI	0,00	4 214,09

*uwzględniono dodatkowo przeciętny koszt schematów FUP i XP

2.6.3. Koszt diagnostyki i monitorowania

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 [27]. 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 częstotliwość 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.

Częstotliwość monitorowania chorych stosujących RAM+PAK oraz PAK przed progresją choroby uwzględniono na podstawie projektu *Programu lekowego* [37]. 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 (na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów jest to ok. ████████) 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 24.
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
Morfologia 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 25.
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 [56]
Badanie krwi	35,21	n.d.	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [55]
Badanie czynności nerek	70,45	n.d.	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [55]
Badanie czynności wątroby	70,45	n.d.	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [55]
Konsultacje lekarskie (w	104	n.d.	Zarządzenie NFZ

Badania	Koszt (PLN)	Błąd standardowy (PLN)	Źródło
trakcie leczenia)			80/2014/DGL [55]
Konsultacje lekarskie (po zakończeniu leczenia)	104	n.d.	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [55]
Opieka w terminalnej fazie choroby nowotworowej	3 372,35	76,71	Zarządzenie NFZ 73/2013/DSOZ [52]

Szczegółowy opis wyceny kosztów przedstawionych w tabeli powyżej przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [4].

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztów monitorowania chemioterapii.

Tabela 26.
Koszt monitorowania

Technologia medyczna	Koszt przed progresją choroby (PLN)	Koszt po progresji choroby (PLN)
RAM+PAK z RSS	1062,95	200,19
RAM+PAK bez RSS	1062,95	200,19
schemat ECF	1062,95	200,19
schemat ECX	1062,95	200,19
schemat DCF	1062,95	200,19
schemat EOX	1062,95	200,19
schemat CPT-11+FU/LV	1062,95	200,19
schemat XP	1062,95	200,19
schemat FUP	1062,95	200,19
schemat ELF	1062,95	200,19
docetaksel	1062,95	200,19
paklitaksel	1062,95	200,19
irinotekan	1062,95	200,19
5FU	1062,95	200,19
schemat FOLFIRI	1062,95	200,19
BSC	150,74	150,74

2.6.3.1. Monitorowanie BSC

W ramach BSC przyjęto, że chory odbywa jedną wizytę związaną z monitorowaniem w miesiącu. Rozliczenie tej wizyty odbywa się w ramach świadczenia *porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)* wycenionego na 156 PLN.

2.6.4. Koszt działań niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono następujące działania niepożądane zgodnie z modelem ekonomicznym:

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

Szczegółowy opis wyceny działań niepożądanych przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [4]. W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie kosztów poszczególnych działań niepożądanych. Klasyfikacji kosztów na miesięczne i jednorazowe dokonano, ze względu na fakt, że w badaniach nie podano częstości występowania zdarzeń niepożądanych w jednostce czasu a jedynie odsetek chorych z danym zdarzeniem niepożądanym (zdarzenia te mogą wystąpić wielokrotnie). W związku z tym przyjęto, że zdarzenia: ból nowotworowy i ból brzucha, anemia i utrata krwi, zmęczenie obejmują całą długość leczenia chorego. Pozostałe zdarzenia zaklasyfikowano jako jednorazowe.

Tabela 27.
Koszty działań niepożądanych w perspektywie płatnika publicznego

Zdarzenie niepożądane	Rodzaj kosztu	Koszt/zdarzenie (PLN)	Odchylenie standardowe
Ból brzucha	koszt miesięczny	197,66	92,33
Anemia	koszt miesięczny	4589,95	489,55
Utrata krwi	koszt miesięczny	4589,95	489,55
Neutropenia	koszt jednorazowy	2454,33	93,24
Infekcje	koszt jednorazowy	45,68	13,84
Gorączka neutropeniczna	koszt jednorazowy	5149,10	27,48
Ból	koszt miesięczny	197,66	92,33
Anoreksja	koszt jednorazowy	2571,68	6,53

Zdarzenie niepożądane	Rodzaj kosztu	Koszt/zdarzenie (PLN)	Odchylenie standardowe
Hiponatremia	koszt jednorazowy	1446,93	4,94
Nadciśnienie	koszt jednorazowy	1457,24	0,55
Zmęczenie	koszt miesięczny	0,00	0,00

Częstość występowania działań niepożądanych uwzględniono w oparciu o dane z badania *RAINBOW* (publikacja *Wilke 2014* [50]) dla ramion RAM+PAK i PAK a także o niepublikowane dane z badania *REGARD* [8] dla BSC. W przypadku chorych stosujących chemioterapię uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych z ramienia PAK. Częstości przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 28.
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 poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 29.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej terapii

Technologia medyczna	Koszt stały	Koszt zmienny
RAM+PAK z RSS	1452,78	587,81
RAM+PAK bez RSS	1452,78	587,81
schemat ECF	677,80	537,33
schemat ECX	677,80	537,33

Technologia medyczna	Koszt stały	Koszt zmienny
schemat DCF	677,80	537,33
schemat EOX	677,80	537,33
schemat CPT-11+FU/LV	677,80	537,33
schemat XP	677,80	537,33
schemat FUP	677,80	537,33
schemat ELF	677,80	537,33
docetaksel	677,80	537,33
paklitaksel	677,80	537,33
irinotekan	677,80	537,33
5FU	677,80	537,33
schemat FOLFIRI	677,80	537,33
BSC	140,88	444,44

2.6.5. Koszty leczenia wspomagającego

W skład BSC stosowanego u chorych z gruczolakorakami żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego wchodzi szeroki zakres procedur medycznych, stosowanych w celu zmniejszenia krwawień, zatorów, bólu, nudności, wymiotów i innych objawów. 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 terapii opcjonalnych stosuje BSC przed i po progresji.

W niniejszej analizie uwzględniono procedury medyczne wchodzące w skład BSC zgodnie z *Analizą ekonomiczną* [4]: radioterapia, przetaczanie preparatów krwi, leczenie żywieniowe oraz leczenie przeciwbólowe. W analizie wrażliwości przetestowano również koszt BSC, gdyby w jego skład wchodziły wszystkie procedury wskazane przez ekspertów klinicznych (8.5).

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

Tabela 30.
Zużycie technologii medycznych w ramach BSC

Technologia medyczna	Odsetek chorych stosujących technologię	Błąd standardowy	Częstość na tydzień	Częstość na miesiąc
Radioterapia	8,11%	0,81%	0,23	1,00
Transfuzja krwi	17,50%	11,56%	3,00	13,04
Leczenie żywieniowe	9,04%	9,98%	7,00	30,44
Leczenie przeciwbólowe	57,75%	31,72%	7,00	30,44

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie przeciętnego kosztu za miesiąc stosowanie BSC:

Tabela 31.
Koszty BSC

Technologia medyczna	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
Radioterapia	2860,00	2860,00
Transfuzja krwi	945,67	12 335,95
Leczenie żywieniowe*	208,00	6 331,00
Leczenie przeciwbólowe*	197,66	197,66
Ogółem	n.d.	3077,03

*koszt za dzień leczenia

Szczegółowy opis wyznaczenia kosztu poszczególnych składników BSC przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [4].

2.6.6. Koszty 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 PLN 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 [55].

Sposób oszacowania zarówno długości jak i częstości hospitalizacji przedstawiono w *Analizie ekonomicznej* [4]. W tabelach poniżej prezentowane są wartości kosztów hospitalizacji przyporządkowanych do poszczególnych schematów leczenia (przyjęto, że

koszty hospitalizacji chorych stosujących chemioterapię są jednakowe z kosztem hospitalizacji chorych stosujących PAK):

Tabela 32.
Koszty hospitalizacji

Technologia medyczna	PFS	PPS
RAM+PAK z RSS	1065,42	2096,47
RAM+PAK bez RSS	1065,42	2096,47
schemat ECF	1604,68	3175,22
schemat ECX	1604,68	3175,22
schemat DCF	1604,68	3175,22
schemat EOX	1604,68	3175,22
schemat CPT-11+FU/LV	1604,68	3175,22
schemat XP	1604,68	3175,22
schemat FUP	1604,68	3175,22
schemat ELF	1604,68	3175,22
docetaksel	1604,68	3175,22
paklitaksel	1604,68	3175,22
irinotekan	1604,68	3175,22
5FU	1604,68	3175,22
schemat FOLFIRI	1604,68	3175,22
BSC	1307,35	2534,66

2.6.7. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w ujęciu miesięcznym zaprezentowano w tabeli poniżej. Koszty przedstawiono z podziałem na PFS i PPS.

Tabela 33.
Całkowite miesięczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego

Technologia medyczna	PFS		PPS	
	Koszt stały	Koszt zmienny	Koszt stały	Koszt zmienny
RAM+PXL z RSS	██████	██████	██████	██████
RAM+PXL bez RSS	██████	██████	██████	██████
schemat ECF	677,80	21 287,52	677,80	21 995,30
schemat ECX	677,80	7 593,59	677,80	8 301,37
schemat DCF	677,80	10 140,17	677,80	10 847,95

Technologia medyczna	PFS		PPS	
	Koszt stały	Koszt zmienny	Koszt stały	Koszt zmienny
schemat EOX	677,80	7 730,77	677,80	8 438,56
schemat CPT-11+FU/LV	677,80	10 425,92	677,80	11 133,70
schemat XP	677,80	7 254,06	677,80	7 961,84
schemat FUP	677,80	9 246,90	677,80	9 954,68
schemat ELF	677,80	7 373,51	677,80	8 081,29
Docetaksel	677,80	8 425,37	677,80	9 133,15
Paklitaksel	677,80	7 407,11	677,80	8 114,89
Irinotekan	677,80	7 587,49	677,80	8 295,27
5FU	677,80	11 942,43	677,80	12 650,21
schemat FOLFIRI	677,80	10 496,08	677,80	11 203,86
BSC	140,88	4 979,56	140,88	6 206,87


Zródło: opracowanie własne

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr		Wartość	Źródło
Dawkowanie	RAM	8 mg/kg 2 x cykl	Chpl Cyramza® [7]
	Chemioterapia	Tabela 20	PTOK 2013 [36], NCCN 2015 [27, 28], Hironaka 2013 [17] oraz Touringand 2004 [42]
Koszty leków		Tabela 18, Tabela 19	Obwieszczenie MZ [29], Dane refundacyjne NFZ [9]
Populacja docelowa		Tabela 4	KRN [23], Holzheimer 2001 [18], Marlicz [24], American Cancer Society [2], Interna Szczeklika 2012 [13], Dicken 2005 [10], Badanie ankietowe [8.5], Schildberg 2014 [40], Brown 2015 [5], Turkeli 2015 [45], Waddel 2013 [48], Okines 2010 [31] oraz Schönermann 2008 [41]

Parametr	Wartość	Źródło
Udziały w rynku	Tabela 7	Badanie ankietowe [8.5], Dane dostarczone przez Zamawiającego [8]
Przeciętna masa ciała	Tabela 12	Dane z badania RAINBOW z dostarczone przez Zamawiającego [8]
Przeciętna powierzchnia ciała	Tabela 12	Dane z badania RAINBOW z dostarczone przez Zamawiającego [8]
Cena RAM	Tabela 13	Dane dostarczone przez Zamawiającego [8]
RDI	Tabela 14	RAINBOW (Wilke 2014 [50])
RSS		Dane dostarczone przez Zamawiającego [8]
Koszty podania chemioterapii	Tabela 22	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [55]
Koszty monitorowania chemioterapii	Tabela 26	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [55]
Koszty działań niepożądanych	Tabela 27, Tabela 29	Analiza ekonomiczna [4]
Koszty leczenia wspomagającego	Tabela 31	Analiza ekonomiczna [4]
Koszty hospitalizacji	Tabela 32	Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [55]

Źródło: opracowanie własne

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę oszacowaną liczbę chorych w 2015 roku. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 55 mln PLN w 2015 roku (szczegóły obliczeń znajdują się w dokumencie elektronicznym dołączonym do niniejszej analizy).

Obecnie ramucyrumab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

W rozdziale 2.6.7 przedstawiono koszty uwzględnione w analizie w ujęciu miesięcznym. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono wykorzystując dane dotyczące przeciętnego czasu przeżycia całkowitego (OS ang. *overall survival*) i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS ang. *progression-free survival*) z badania RAINBOW (publikacja Wilke 2014 [50]) dla ramienia RAM+PAK i PAK oraz publikacji Ohtsu 2013 [30] dla BSC, Sendur 2014 [39] i Zhong 2008 [59] dla chemioterapii. Metodę oszacowania przeciętnego OS i PFS oraz wartości wykorzystane w analizie przedstawiono w załączniku 8.1. Koszty całkowite w roku t (KC_t) przedstawione w niniejszej analizie wyznaczono według wzoru:

$$KC_t = n_t \cdot \sum_{i=0}^I \left[u_{i,t} \cdot \left(PFS_i \cdot K_i^{PFS} + \sum_{j=0}^J u_{j,i} \cdot PPS_j \cdot K_j^{PPS} \right) \right]$$

Gdzie:

n_t – liczebność populacji docelowej w roku t

$u_{i,t}$ – udziały w rynku i -tej technologii medycznej w roku t

PFS_i – PFS i -tej technologii medycznej

PPS_i – czas przeżycia po progresji choroby (ang. *post-progression survival*) i -tej technologii medycznej

$u_{j,i}$ – udziały w rynku j -tej technologii medycznej stosowanej w III linii leczenia po niepowodzeniu leczenia i -tą technologią medyczną

K_i^{PFS} – koszt i -tej technologii stosowanej w II linii leczenia

K_j^{PPS} – koszt j -tej technologii stosowanej w III linii leczenia

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 35.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty różniące*									
minimalny									
prawdopodobny									
maksymalny									
Koszt ramucyrumabu (Cyramza®)									
minimalny	0,00	0,00	0,00						
prawdopodobny	0,00	0,00	0,00						
maksymalny	0,00	0,00	0,00						

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Źródło: opracowanie własne

Tabela 36.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty różniące*									
minimalny									
prawdopodobny									
maksymalny									
Koszt ramucyrumabu (Cyramza®)									

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
minimalny	0,00	0,00	0,00						
prawdopodobny	0,00	0,00	0,00						
maksymalny	0,00	0,00	0,00						

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Źródło: opracowanie własne

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

[REDACTED]

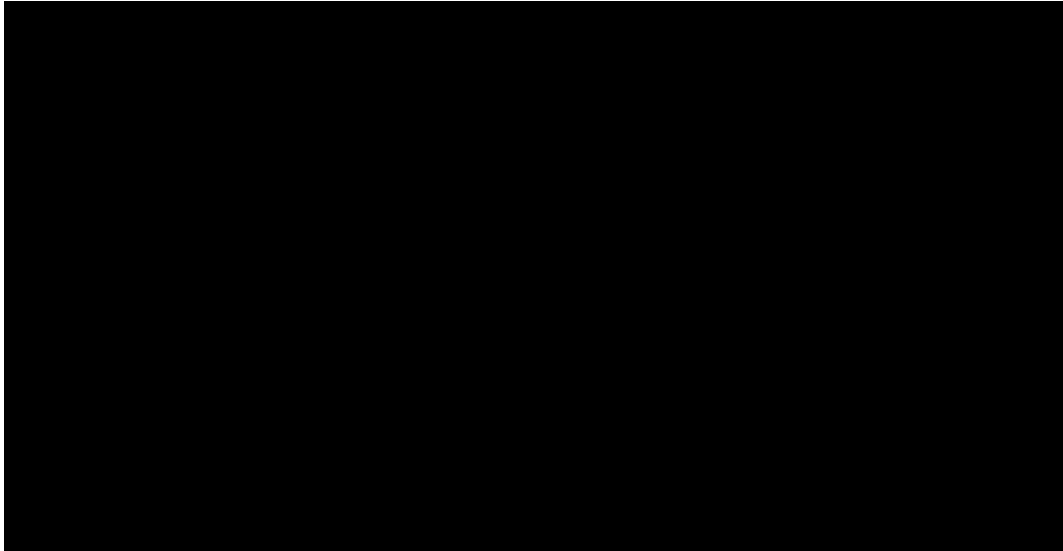
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku Cyramza® w analizowanym wskazaniu wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższych wykresach.

Rysunek 4.

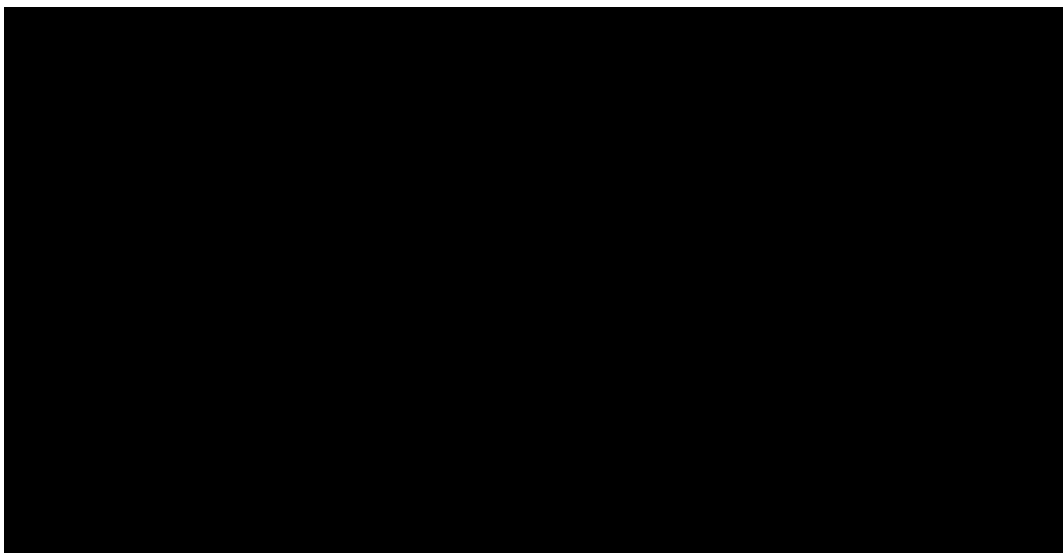
Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 5.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN)



Źródło: opracowanie własne

3. Analiza wrażliwości

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 terapii opcjonalnych stosuje BSC przed i po progresji.

W analizie rozważono trzy potencjalne sposoby finansowania monitorowania chorych leczonych schematem RAM+PAK:

- ⊕ ryczałt za monitorowanie w ramach programu lekowego;
- ⊕ monitorowanie w ramach wizyt ambulatoryjnych;
- ⊕ monitorowanie w ramach hospitalizacji.

W analizie wrażliwości uwzględniono oszacowanie kosztów monitorowania w ramach wizyt ambulatoryjnych oraz w ramach hospitalizacji (oszacowania kosztów opisane w rozdziale 2.6.3.1).

W analizie wrażliwości w ramach kosztów BSC rozważono wszystkie procedury wskazywane przez ekspertów w badaniu ankietowym (8.5). W poniższej tabeli wskazano odsetek chorych stosujących daną terapię w ramach BSC oraz koszt jednostkowy i całkowity rozważanych procedur.

Tabela 37.
Żużycie technologii medycznych i ich koszty w ramach BSC

BSC	Odsetek pacjentów stosujących terapię	Częstość na miesiąc	Koszt jednostkowy	Koszt całkowity
Endoskopia	11,86%	1,00	164,16	164,16
RTG	2,14%	1,00	70,45	70,45
USG	8,57%	1,00	70,45	70,45
Wprowadzenie cewnika do żywienia	31,43%	30,44	104,00	3 165,50
Transfuzja krwi	17,50%	13,04	945,67	12 335,95
Żywienie pozajelitowe	9,04%	30,44	208,00	6 331,00
Leczenie przeciwbólowe	57,75%	30,44	197,66	197,66
Radioterapia	8,11%	1,00	2860,00	2860,00
Ogółem	n.d.	n.d.	n.d.	4098,92

Źródło: Opracowanie własne

Koszty endoskopii, RTG, USG oraz wprowadzenia cewnika do żywienia zostały oszacowane na podstawie Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [56].

W analizie podstawowej zaszła konieczność określenia długości leczenia dla technologii alternatywnych wskazanych przez ekspertów klinicznych. W tym celu wykorzystano dane z publikacji *Wilke 2014* [50] z publikacji *Ohtsu 2013* [30] dla BSC, *Sendur 2014* [39] i *Zhong 2008* [59]. Z publikacji tych oszacowano przeciętną długość PFS i PPS uzyskane po zastosowaniu schematów EOX, FOLFOFIRI, PAK, DOCOX (założono, że jego skuteczność jest tożsama ze skutecznością DCF), natomiast dla pozostałych technologii alternatywnych przyjęto średnią wartość ze wszystkich otrzymanych badań. Oszacowania przedstawiono w rozdziale 8.2. W analizie wrażliwości uwzględniono dwa dodatkowe scenariusze mające na celu zbadanie niepewności wynikającej z przyjęcia danych niezradnomizowanych. W scenariuszu I testowano przypadek, w którym PFS i PPS technologii alternatywnych (z wyjątkiem BSC) jest taki sam jak PFS i PPS w ramieniu PAK z badania *Wilke 2014*, natomiast w scenariuszu II testowano przypadek, w którym długość leczenia wszystkimi technologiami alternatywnymi (z wyjątkiem BSC) są równe średniej dla chemioterapii (z ramion PAK, EOX/FOLFIRI, DOCOX). Ponadto testowano dwa scenariusze, w których długość leczenia chemioterapią do progresji choroby (PFS) jest równa najmniejszej (4,84 miesięcy) i największej (7,95 miesięcy) z oszacowanych wartości.

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności	
RDI RAM	n/d	100%	Przetestowano RDI=100%, gdyby lek stosowany był zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL	Założenie na podstawie dawkowania leków (ChPL)	
RDI PAK (w skojarzeniu z RAM)	n/d	100%	Przetestowano RDI=100%, gdyby lek stosowany był zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL	Założenie na podstawie dawkowania leków (ChPL)	
RDI PAK (w monoterapii)	n/d	100%	Przetestowano RDI=100%, gdyby lek stosowany był zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL	Założenie na podstawie dawkowania leków (ChPL)	
Udziały w rynku RAM+PAK	min	20%	Dane od ekspertów-klinicystów (najmniejsza wskazana wartość) – rozdział 2.5.4.1	Rozdział 2.5.4.1	
	max	50%	Dane od ekspertów-klinicystów (największa wskazana wartość) – rozdział 2.5.4.1	Rozdział 2.5.4.1	
Stosunek CTH/BSC	min	1,00	Uwzględniono 1, co oznacza, że RAM+PAK zdobywa udziały po połowie od CTH i BSC (przejęcie udziałów z CTH 50% oraz przejęcie udziałów z BSC 50%).	Założenie	
	max	2,76	Uwzględniono $2 \cdot 1,88 - 1$, tj. powiększono wartość o odchylenie wariantu minimalnego od podstawowego.	Założenie	
Koszt BSC	min	194,75	Uwzględniono jedynie koszt leczenia przeciwbólowego jako najczęściej wskazywanego przez ekspertów klinicznych	Założenie na podstawie badania ankietowego [8.5]	
	max	4 097,23	Uwzględniono wszystkie procedury wskazywane przez ekspertów w badaniu ankietowym	Założenie na podstawie badania ankietowego [8.5]	
Koszt podania RAM+PAK (jednorazowy)	min	104,00	Uwzględniono przyjęcie pacjenta w warunkach ambulatoryjnych związane z wykonaniem programu lekowego	Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ [54]	
	max	468,00	Uwzględniono hospitalizację jednodniową związaną z wykonaniem programu lekowego	Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ [54]	
Koszt	Schemat	min	312,00	Uwzględniono podanie w ramach świadczenia porada ambulatoryjna związana z	Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ

podania chemioterapii (na cykl danej chemioterapii)	ELF			chemioterapią	[55]	
		max	1	560,00	Uwzględniono podanie w ramach świadczenia hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ [55]
	Docetak sel	n/d	364,00	Uwzględniono brak premedykacji (czyli jedno podanie w cyklu)	Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ [55]	
	PAK	min	312,00	Uwzględniono podanie w ramach świadczenia porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ [55]	
		max	1	560,00	Uwzględniono podanie w ramach świadczenia hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ [55]
Koszty DN	Ból brzucha	min	107,37	Oszacowany koszt leczenia bólu pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]	
		max	282,13	Oszacowany koszt leczenia bólu powiększono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]	
	Anemia	min	4	100,39	Oszacowany koszt leczenia anemii pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]
		max	5	079,50	Oszacowany koszt leczenia anemii powiększono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]
	Utrata krwi	min	4	100,39	Oszacowany koszt leczenia utraty krwi pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]
		max	5	079,50	Oszacowany koszt leczenia utraty krwi powiększono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]
	Neutropenia	min	2	386,50	Oszacowany koszt leczenia neutropeni pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]
		max	2	589,33	Oszacowany koszt leczenia neutropeni powiększono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]
	Infekcje	min	33,57	Oszacowany koszt leczenia infekcji pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]	
		max	60,18	Oszacowany koszt leczenia infekcji powiększono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]	
Gorączk	min	5	Oszacowany koszt leczenia gorączki neutropenicznej pomniejszono o jedno odchylenie	Statystyki JGP [43]		

	a neutropeniczna		121,61	standardowe		
		max	5 176,58	Oszacowany koszt leczenia gorączki neutropenicznej powiększono o jedno odchylenie standardowe	Statystyki JGP [43]	
	Ból	min	107,37	Oszacowany koszt leczenia bólu pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]	
		max	282,13	Oszacowany koszt leczenia bólu powiększono o jedno odchylenie standardowe	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [29]	
	Anoreksja	min	2 565,15	Oszacowany koszt leczenia anoreksji pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Statystyki JGP [43]	
		max	2 578,21	Oszacowany koszt leczenia anoreksji powiększono o jedno odchylenie standardowe	Statystyki JGP [43]	
	Hiponatremia	min	1 441,99	Oszacowany koszt leczenia hiponatremii pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Statystyki JGP [43]	
		max	1 451,87	Oszacowany koszt leczenia hiponatremii powiększono o jedno odchylenie standardowe	Statystyki JGP [43]	
	Nadciśnienie	min	1 456,69	Oszacowany koszt leczenia nadciśnienia pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Statystyki JGP [43]	
		max	1 457,78	Oszacowany koszt leczenia nadciśnienia powiększono o jedno odchylenie standardowe	Statystyki JGP [43]	
	Długość hospitalizacji	RAM+PAK	min	13,58	Długość hospitalizacji pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Na podstawie modelu centralnego dostarczonego przez Zamawiającego [8]
			max	16,82	Długość hospitalizacji powiększono o jedno odchylenie standardowe	Na podstawie modelu centralnego dostarczonego przez Zamawiającego [8]
PAK		min	13,57	Długość hospitalizacji pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Na podstawie modelu centralnego dostarczonego przez Zamawiającego [8]	
		max	16,63	Długość hospitalizacji powiększono o jedno odchylenie standardowe	Na podstawie modelu centralnego dostarczonego przez Zamawiającego [8]	
BSC		min	4,78	Długość hospitalizacji pomniejszono o jedno odchylenie standardowe	Na podstawie modelu centralnego dostarczonego przez Zamawiającego [8]	
		max	18,82	Długość hospitalizacji powiększono o jedno odchylenie standardowe	Na podstawie modelu centralnego	

				dostarczonego przez Zamawiającego [8]	
Koszt hospitalizacji	n/d	-	Przetestowano brak uwzględnienia hospitalizacji		Założenie
Długość leczenia po progresji choroby (chemioterapii)	min	4,84	Przetestowano niepewność wynikającą z uwzględnienia danych niezrandomizowanych		Założenie
	max	7,95			Założenie
Długość leczenia chemioterapią (PFS i PPS)	Min	Wariant I	Przetestowano niepewność wynikającą z uwzględnienia danych niezrandomizowanych		Założenie
	max	Wariant II			Założenie

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli. Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

Tabela 39.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji z RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) wariant minimalny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant maksymalny		
				I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d									
RDI RAM	96,70%	n/d	100,00%									
RDI PAK (w skojarzeniu z RAM)	83,60%	n/d	100,00%									
RDI PAK (w monoterapii)	89,60%	n/d	100,00%									
Udziały w rynku RAM+PAK (w stanie równowagi)	38,33%	min	20,00%									
	38,33%	max	50,00%									
Stosunek CTH/BSC	1,88	min	1,00									
	1,88	max	2,76									
Koszt BSC	3 077,03	min	197,66									
	3 077,03	max	4 098,92									
Koszt podania RAM+PAK (jednorazowy)	286,00	min	104,00									
	286,00	max	468,00									
Koszt podania chemioterapii (na cykl danej chemioterapii)	Schemat ELF	624,00	min	312,00								
		624,00	max	1 560,00								
	Docetaksel	624,00	n/d	364,00								
		624,00	n/d	364,00								
PAK	624,00	min	312,00									
	624,00	max	1 560,00									
Koszty DN	Ból brzucha	197,66	min	105,34								
		197,66	max	289,99								
	Anemia	4 589,95	min	4 100,39								
		4 589,95	max	5 079,50								
	Utrata krwi	4 589,95	min	4 100,39								
		4 589,95	max	5 079,50								

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Wynik inkrementalny (PLN) wariant minimalny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant maksymalny			
			I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	
PAK	624,00	min	312,00									
	624,00	max	1 560,00									
Ból brzucha	197,66	min	105,34									
	197,66	max	289,99									
Anemia	4 589,95	min	4 100,39									
	4 589,95	max	5 079,50									
Utrata krwi	4 589,95	min	4 100,39									
	4 589,95	max	5 079,50									
Neutropenia	2 454,33	min	2 361,08									
	2 454,33	max	2 547,57									
Infekcje	45,68	min	31,84									
	45,68	max	59,52									
Gorączka neutropeniczna	5 149,10	min	5 121,61									
	5 149,10	max	5 176,58									
Ból	197,66	min	105,34									
	197,66	max	289,99									
Anoreksja	2 571,68	min	2 565,15									
	2 571,68	max	2 578,21									
Hiponatremia	1 446,93	min	1 441,99									
	1 446,93	max	1 451,87									
Nadciśnienie	1 457,24	min	1 456,69									
	1 457,24	max	1 457,78									
Długość hospitalizacji	RAM+PAK	15,20	min	13,58								
		15,20	max	16,82								
	PAK	15,10	min	13,57								

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Wynik inkrementalny (PLN) wariant minimalny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant maksymalny			
			I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	
BSC	15,10	max	16,63									
	11,80	min	4,78									
	11,80	max	18,82									
Koszt hospitalizacji	520,00	n/d	-									
Długość leczenia do progresji choroby (chemioterapia ogółem)	5,88	min	4,84									
	5,88	max	7,95									
Długość leczenia chemioterapią (PFS i PPS)	Wariant III	min	Wariant I									
	Wariant III	max	Wariant II									

Źródło: opracowanie własne

4. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Cyramza® w ramach *Wykazu leków refundowanych*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego [11], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, zarówno w porównaniu z PAK podawanego w monoterapii, jak i z BSC. Ponadto, wyniki porównania bezpośredniego RAM + PAK vs PAK wykazały, iż stosowanie RAM + PAK powoduje m.in. uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większego odsetka chorych i dłuższej odpowiedzi. Dodatkowo, częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji w populacji docelowej pozwala uznać profil bezpieczeństwa RAM + PAK za akceptowalny. Na podstawie porównania bezpośredniego RAM + PAK vs PAK możliwe jest wnioskowanie, iż dodanie RAM do leczenia PAK nie powoduje znacznego pogorszenia profilu bezpieczeństwa [11].

Ramucyrumab nie jest obecnie finansowany w Polsce. W ramach analizy problemu zdrowotnego odnaleziono łącznie 3 rekomendacje, w tym jedną wstępną, dotyczące finansowania tego leku w populacji docelowej w innych krajach. HAS⁴ i pCODR⁵ rekomendują finansowanie RAM w skojarzeniu z PAK w analizowanej populacji chorych. Organizacje uzasadniają swoje decyzje m.in. ciężkością choroby, umiarkowanym stosunkiem korzyści do ryzyka, możliwością poprawy systemu zdrowia (HAS) czy akceptowalną opłacalnością, korzyściami klinicznymi i potrzebą dostępu do skutecznych terapii (pCODR).

⁴ fr. *Haute Autorité de Santé* – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych

⁵ ang. *The pan-Canadian Oncology Drug Review* - instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialne za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków

Spośród odnalezionych rekomendacji tylko wstępna rekomendacja opublikowana przez NICE jest negatywna – jak twierdzą sami autorzy dokumentu, stanowisko organizacji może ulec zmianie po przedyskutowaniu dostępnych danych (ostateczna wersja rekomendacji powinna pojawić się na początku 2016 roku). Powodem wydania wstępnej negatywnej rekomendacji była nieefektywność kosztowa RAM w skojarzeniu z PAK.

Należy jednocześnie podkreślić, iż w związku z faktem, że RAM przeznaczony jest do stosowania u chorych na raka żołądka (choroba rzadka o zagrażającym życiu i wyniszczającym charakterze) i stanowi korzystną opcję leczniczą, pomimo dostępności innych terapii dla tej populacji, został on uznany przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) za „lek sierocy” [12]. Status ten w pewnym stopniu usprawiedliwia wysoki koszt leku związany z koniecznością zwrotu nakładów poniesionych w związku z prowadzonymi badaniami ale nie zakłada braku obowiązku przeprowadzenia pełnej analizy ekonomicznej.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników wskazujących, że RAM + PAK stanowi najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po pierwszej linii chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, można uznać za zasadne wnioskowanie o finansowanie ocenianej interwencji w ramach zaproponowanego Programu lekowego.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 41.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 41.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy

Warunek	Wartość chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezakończonym postępowaniem przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

Źródło: opracowanie własne

5. Założenia i ograniczenia

Prognozę zachorowalności na nowotwór żołądka wykonano na podstawie danych KRN z okresu 1999-2012. W okresie tym nie zaobserwowano jednoznacznej tendencji wzrostowej lub spadkowej zapadalności. Ponadto, dane charakteryzowały się cyklicznością w okresie od 1999 do 2008 roku. Czynniki te wiążą się ze wzrostem niepewności prognoz.

Oszacowanie populacji docelowej uwzględnia kryteria włączenia chorych do *Programu lekowego*, na temat których nie odnaleziono bezpośrednich danych z badań klinicznych: wyniki badania morfologii krwi z rozmazem oraz wyniki badania czynności wątroby i nerek. W celu oszacowania odsetka chorych spełniających te kryteria, przyjęto że najlepszym przybliżeniem będzie częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym w badaniach dla pierwszej linii leczenia zaawansowanego GŻ lub GPPŻ. W analizie wskazano, że wystąpienie zdarzeń niepożądanych: neutropenii, trombocytopenii

oraz nefrotoksyczności może mieć wpływ na niespełnienie przez chorego, niektórych kryteriów włączenia do *Programu lekowego*.

Wskazany przez ekspertów klinicystów odsetek chorych stosujących BSC w II linii zamiast aktywnego leczenia znajduje się w przedziale od [REDACTED]. Duże rozbieżności w odpowiedziach na to pytanie wiążą się z niepewnością dotyczącą aktualnie stosowanych terapii oraz przejścia rynku przez lek Cyramza® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jest mało prawdopodobne by w ośrodkach, w których obecnie aktywne leczenie prawie nie jest stosowane doszło do takiego samego przejścia rynku jak w ośrodkach, które nie stosują prawie wcale BSC. W związku z powyższym w analizie uwzględniono parametr, który umożliwi testowanie struktury populacji chorych leczonych RAM+PAK.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.3. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Cyramza® 10 mg/ml, 10 ml (jedyna prezentacja leku Cyramza®) w związku z tym, że nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W analizie podstawowej zaszła konieczność określenia długości leczenia dla technologii alternatywnych wskazanych przez ekspertów klinicznych. W tym celu wykorzystano dane z publikacji *Wilke 2014* [50] z publikacji *Ohtsu 2013* [30] dla BSC, *Sendur 2014* [39] i *Zhong 2008* [59]. Z publikacji tych oszacowano przeciętną długość PFS i PPS uzyskane po zastosowaniu schematów EOX, FOLFOFIRI, PAK, DOCOX (założono, że jego skuteczność jest tożsama ze skutecznością DCF), natomiast dla pozostałych technologii alternatywnych przyjęto średnią wartość ze wszystkich otrzymanych badań. Oszacowania przedstawiono w rozdziale 8.2. W analizie wrażliwości uwzględniono dwa dodatkowe scenariusze mające na celu zbadanie niepewności wynikającej z przyjęcia danych niezradnomizowanych. W scenariuszu I testowano przypadek, w którym PFS i PPS technologii alternatywnych (z wyjątkiem BSC) jest taki sam jak PFS i PPS w ramieniu PAK z badania *Wilke 2014*, natomiast w scenariuszu II testowano przypadek, w którym długość leczenia wszystkimi technologiami alternatywnymi (z wyjątkiem BSC) są równe średniej dla chemioterapii (z ramion PAK, EOX/FOLFIRI, DOCOX). Ponadto testowano dwa scenariusze, w których

długość leczenia chemioterapią do progresji choroby (PFS) jest równa najmniejszej (4,84 miesiący) i największej (7,95 miesiący) z oszacowanych wartości.

Na podstawie analizy wytycznych nie odnaleziono szczegółowych zasad monitorowania chorych w analizowanym wskazaniu. 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 lata [27]. 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 powyższym oraz faktem, że chorzy stosują chemioterapię cytotoksyczną, która wiąże się z występowaniem działań niepożądanych w analizie przyjęto, że chorzy odbywają jedną wizytę związaną z monitorowaniem w cyklu chemioterapii. Rozliczenie tej wizyty odbywa się w ramach świadczenia *porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)* wycenionego na 156 PLN. Ten sam koszt przyjęto w ramieniu BSC.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

6. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Cyramza® (ramucyrumab) 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, w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją

technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Cyramza[®] (ramucyrumab) do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego.

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 728 (688;791) chorych w I, II oraz III roku finansowania. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [REDACTED] [REDACTED] chorych w III roku finansowania.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ramucyrumabu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę RSS łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) w wersji z RSS w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Cyramza[®] w populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Finansowanie w ramach programu lekowego ramucyrumabu, stanowiącego najskuteczniejszą technologię medyczną stosowaną 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, przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego.

8. Załączniki

8.1. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych do leczenia w Programie lekowym leczenia zaawansowanego raka żołądka

Kryteria kwalifikacji

1. rozpoznanie gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
 2. nowotwór miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami;
 3. potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST 1.1;
 4. udokumentowana obiektywna radiologiczna lub kliniczna progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę;
 5. wiek powyżej 18 roku życia;
 6. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
 7. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - ⊗ liczba granulocytów $\geq 1500/\text{mm}^3$,
 - ⊗ liczba trombocytów $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$;
 8. wyniki badania czynności wątroby i nerek:
 - ⊗ obliczony klirens kreatyniny $\geq 50\ \text{ml/min}$;
 - ⊗ stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - ⊗ aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;
 9. wyniki badania układu krzepnięcia:
 - ⊗ czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (aPTT) w zakresie wartości prawidłowych,
 - ⊗ czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych;
 10. nieobecność przeciwwskazań do zastosowania ramucyrumabu:
-

- ⊗ nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze;
- ⊗ ciąża lub karmienie piersią;
- ⊗ źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- ⊗ zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia lub brak wygojenia rany pooperacyjnej;
- ⊗ białkomocz dobowy > 1g;
- ⊗ czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy;
- ⊗ zagrażające życiu krwawienie w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- ⊗ inne choroby, które zdaniem lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do leczenia w programie;

11. nieobecność przeciwwskazań do stosowania paklitakselu.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Kryteria wyłączenia

1. progresja choroby w trakcie leczenia;
2. nieakceptowalna lub nawracająca toksyczność uniemożliwiająca kontynuację leczenia; leczenie ramucyrumabem należy zakończyć definitywnie w przypadku wystąpienia: ciężkiego incydentu zakrzepowo- zatorowego, perforacji przewodu pokarmowego, ciężkiego krwawienia związanego ze stosowaniem ramucyrumabu (w stopniu 3. lub 4. wg kryteriów NCI CTCAE), samoistnego wytworzenia przetoki, wystąpienia zespołu nerczycowego lub białkomoczu przekraczającego 3g/dobę; istotnego klinicznie nadciśnienia, które nie może być w bezpieczny sposób kontrolowane za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych; reakcji na wlew w stopniu 3. lub 4. według NCI CTCAE;
3. nadwrażliwość na ramucyrumab lub paklitaksel w stopniu 3. lub 4. według NCI CTCAE;
4. utrzymujące się obniżenie sprawności do stopnia 3. lub 4. według kryteriów WHO lub ECOG;
5. rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.

8.2. Oszacowanie przeciętnego OS i PFS

W celu oszacowania całkowitych kosztów różniących w wykorzystano dane z badania RAINBOW (publikacja Wilke 2014 [50]) dla ramienia RAM+PAK i PAK oraz publikacji *Ohtsu*

2013 [30] dla BSC, *Sendur 2014* [39] i *Zhong 2008* [59] dla pozostałej chemioterapii uwzględnionej w analizie.

RAM+PAK

Na podstawie liczby chorych w zestawie ryzyka w badaniu RAINBOW oszacowano przybliżony kształt krzywej Kaplana-Meiera oraz wartość dwumiesięcznych prawdopodobieństw przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby w okresie od 0 do 30 miesięcy (patrz tabela poniżej)

Tabela 42.
Przybliżone wartości krzywej Kaplana-Meiera w ramieniu RAM+PAK

Miesiąc	Liczba chorych w zestawie ryzyka		Prawdopodobieństwo	
	OS	PFS	OS	PFS
0	330	330	100,0%	100,0%
2	308	259	93,3%	78,5%
4	267	188	80,9%	57,0%
6	228	104	69,1%	31,5%
8	185	70	56,1%	21,2%
10	148	43	44,8%	13,0%
12	116	28	35,2%	8,5%
14	78	15	23,6%	4,5%
16	60	11	18,2%	3,3%
18	41	7	12,4%	2,1%
20	24	3	7,3%	0,9%
22	13	1	3,9%	0,3%
24	6	0	1,8%	0,0%
26	1	0	0,3%	0,0%
28	0	0	0,0%	0,0%
30	0	0	0,0%	0,0%

Po 26 miesiącach od rozpoczęcia badania u wszystkich chorych nastąpiła progresja choroby natomiast ocenie OS pozostał tylko 1 chory. W związku z powyższym dane uznano za kompletne i wystarczające do oszacowania przeciętnych wartości OS i PFS. Oczekiwana długość życia dana jest wzorem:

$$E(t) = \int_0^{+\infty} t \cdot p(t) dt$$

W analizie posłużono się przybliżeniem powyższego wzoru w czasie dyskretnym (uwzględniono mnożnik wynoszący 2, ze względu na fakt, że dane zostały podane w okresach dwumiesięcznych):

$$E(t) = 2 \sum_{t=0}^{30} t \cdot p_t = 2 \sum_{t=0}^{30} P(t)$$

PAK

Na podstawie liczby chorych w zestawie ryzyka w badaniu RAINBOW oszacowano przybliżony kształt krzywej Kaplana-Meiera oraz wartość dwumiesięcznych prawdopodobieństw przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby w okresie od 0 do 30 miesięcy (patrz tabela poniżej)

Tabela 43.
Przybliżone wartości krzywej Kaplana-Meiera w ramieniu PAK

Miesiąc	Liczba chorych w zestawie ryzyka		Prawdopodobieństwo	
	OS	PFS	OS	PFS
0	335	335	100,0%	100,0%
2	294	214	87,8%	63,9%
4	241	124	71,9%	37,0%
6	180	50	53,7%	14,9%
8	143	34	42,7%	10,1%
10	109	21	32,5%	6,3%
12	81	12	24,2%	3,6%
14	64	8	19,1%	2,4%
16	47	5	14,0%	1,5%
18	30	3	9,0%	0,9%
20	22	3	6,6%	0,9%
22	13	3	3,9%	0,9%
24	5	0	1,5%	0,0%
26	2	0	0,6%	0,0%
28	0	0	0,0%	0,0%
30	0	0	0,0%	0,0%

BSC

Na podstawie liczby chorych w zestawie ryzyka w publikacji *Ohtsu 2013* oszacowano przybliżony kształt krzywej Kaplana-Meiera oraz wartość dwumiesięcznych prawdopodobieństw przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby w okresie od 0 do 30 miesięcy (patrz tabela poniżej)

Tabela 44.

Przybliżone wartości krzywej Kaplana-Meiera w ramieniu BSC

	Liczba chorych w zestawie ryzyka	Prawdopodobieństwo
--	----------------------------------	--------------------

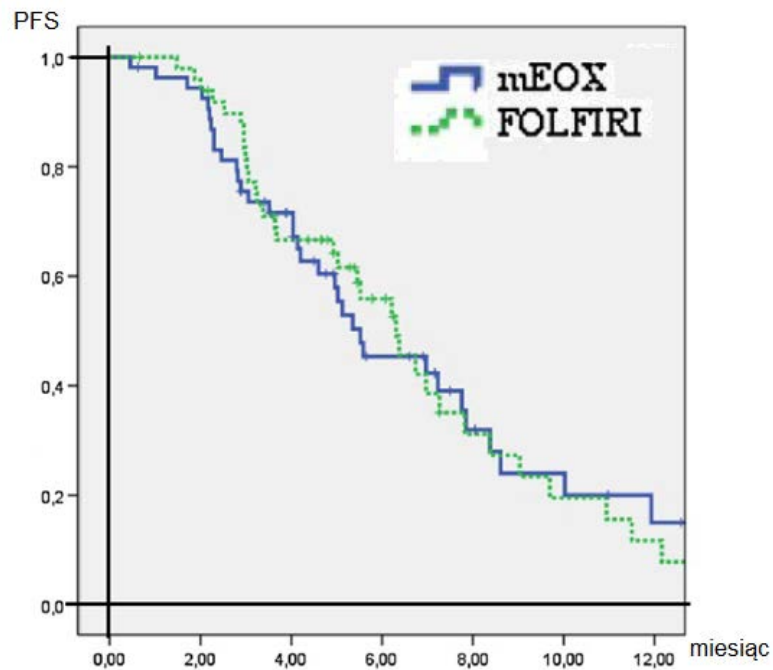
PFS chorych leczonych schematami EOX⁶ i FOLFIRI. Ze względu na fakt, że schematy te zawierają epirubicynę, kapecytabinę (EOX) oraz fluorouracyl (FOLFIRI) uznano, że przeciętny PFS i OS tych schematów stanowić będzie najlepsze przybliżenie odpowiadających im wartości PFS i OS dla chorych stosujących inne schematy o podobnym składzie. Ograniczeniem analizy jest fakt, że okres obserwacji w publikacji *Sendur 2014* kończy się na 12 miesiącach co wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych. W związku z powyższym w celu zwiększenia precyzji oszacowań do analizy włączono także publikację *Zhong 2008*, w której przedstawiono PFS i OS chorych stosujących docetaksel w skojarzeniu z oksaliplatyną. Nie jest to schemat wskazany przez ekspertów klinicystów, jednak ze względu na uwzględnienie w nim docetakselu przyjęto, że można na jego podstawie otrzymać przybliżenie parametrów dla schematów opartych na tej substancji: DCF i docetakselu stosowanego w monoterapii.

Dane z wykresów z publikacji *Sendur 2014* oraz *Zhong 2008* odczytano za pomocą programu *Engauge*.

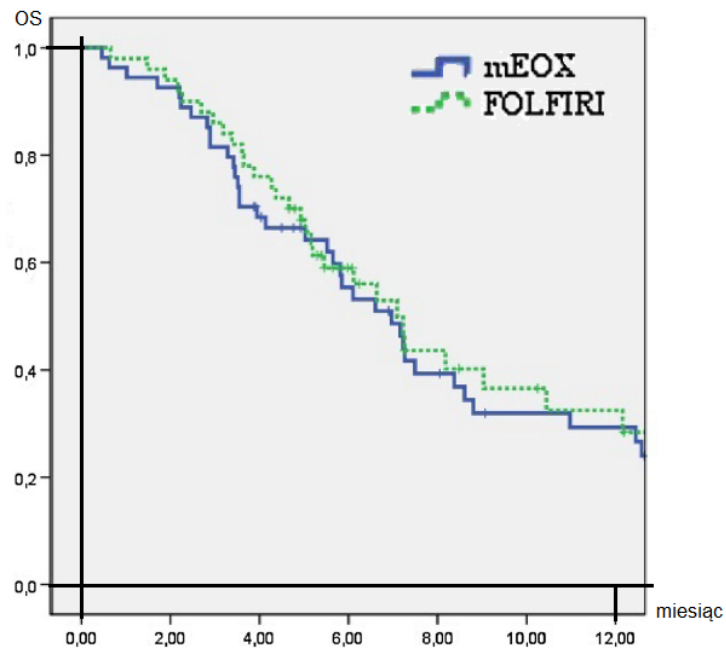
Poniższe rysunki przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera z publikacji *Sendur 2014*. Zarówno w przypadku OS jak i PFS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. W związku z tym, odczytano wyłącznie krzywą EOX.

⁶ W publikacji *Sendur 2014* rozpatrywano interwencję mEOX, czyli zmodyfikowany EOX z następującym schematem dawkowania: epirubicyna 50 mg/m² i.v. w 1 dniu cyklu, oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. w 1 dniu cyklu i kapecytabina 2 razy dziennie w dawce 625mg/m² p.o. przez 2 tygodnie. Cykl powtarzany co 21 dni do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Dawkowanie różni się od EOX mniejszą dawką oksaliplatyny i kapecytabiny w cyklu. W związku z brakiem dokładniejszych danych przyjęto, że opisane różnice nie będą mieć wpływu na skuteczność schematu.

Rysunek 6.
PFS chorych leczonych schematem mEOX i FOLFIRI z publikacji *Sendur 2014*

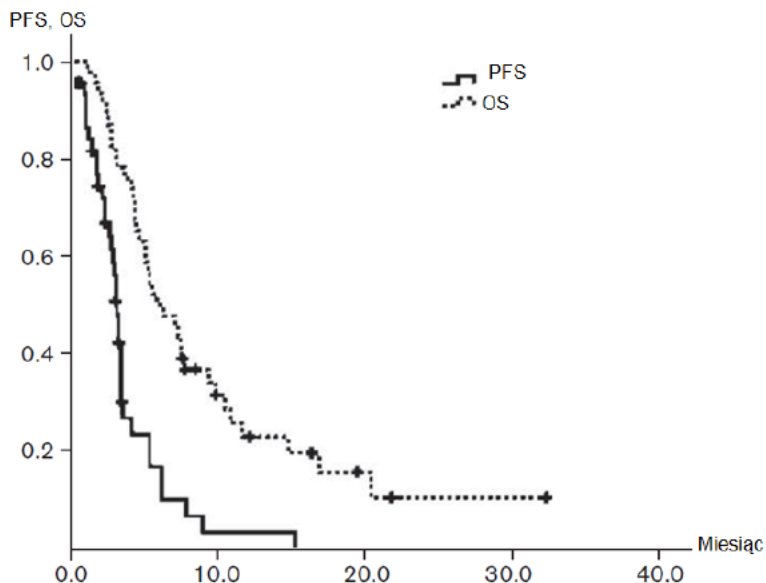


Rysunek 7.
OS chorych leczonych schematem mEOX i FOLFIRI z publikacji *Sendur 2014*



Z obu krzywych Kaplan-Meiera odczytano punkty odpowiadające parzystym miesiącom (od

Rysunek 8.
OS i PFS chorych leczonych schematem DOCOX z publikacji Zhong 2008



Do ok. 15 miesiąca u wszystkich chorych nastąpiła progresja choroby. Ostatnie zarejestrowany zgon nastąpił po ok. 20 miesiącu obserwacji - w badaniu pozostało ok. 10% chorych. Jest to ograniczeniem ponieważ może prowadzić do wydłużenia przeżycia w ogonie rozkładu. W związku z faktem, że analizę przeżycia na potrzeby BIA wykonano w horyzoncie 30 miesięcznym, tj. krótszym od okresu obserwacji w badaniu uznano, że nie ma konieczności ekstrapolacji tych danych. W tabeli poniżej przedstawiono wartości OS i PFS⁷ odczytane z krzywej Kaplana-Meiera z publikacji *Zhong 2008*.

Tabela 46.
Przybliżone wartości krzywej Kaplana-Meiera z publikacji Zhong 2008

Miesiąc	Prawdopodobieństwo	
	OS	PFS
0	100,0%	100,0%
2	97,9%	76,0%
4	76,1%	27,3%

⁷ W publikacji *Zhong 2008* w legendzie na wykresie wpisano czas wolny od choroby (ang. *disease-free survival*), jednak z publikacji wynika, że chodzi o czas wolny od progresji choroby.

Miesiąc	Prawdopodobieństwo	
	OS	PFS
6	52,3%	17,0%
8	37,0%	8,6%
10	34,0%	3,4%
12	23,1%	3,4%
14	23,1%	3,4%
16	20,0%	2,7%
18	15,6%	0,0%
20	15,8%	0,0%
22	10,9%	0,0%
24	10,5%	0,0%
26	10,5%	0,0%
28	10,5%	0,0%
30	10,5%	0,0%

W tabeli poniżej przedstawiono oczekiwane wartości OS, PFS i PPS oszacowane na podstawie danych odczytanych z wykresów (patrz Tabela 42, Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45, Tabela 46). PPS oszacowano jako różnicę pomiędzy OS i PFS.

Tabela 47.
Przeciętne wartości OS, PFS i PPS

Technologia medyczna	OS	PFS	PPS
RAM+PAK	10,94	6,42	4,52
PAK	9,35	4,85	4,50
EOX/FOLFIRI	11,56	7,95	3,61
DOCOX	10,96	4,84	6,12
Chemioterapia ogółem (średnia z PAK, EOX/FOLFIRI, DOCOX)	10,62	5,88	4,74
BSC	6,93	2,95	3,98

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że długość PFS jak i PPS zależy wyłącznie od terapii stosowanej w II linii leczenia. W przypadku schematów RAM+PAK, EOX, FOLFIRI oraz DCF (uwzględniono dane z DOCOX) oraz BSC w analizie uwzględniono odpowiadające im wartości z tabeli powyżej. W przypadku pozostałych schematów chemioterapii przyjęto PFS i PPS z wiersza chemioterapia ogółem. Wartości te odpowiadają długości II linii leczenia i III linii leczenia. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono dwa dodatkowe scenariusze mające na celu zbadanie niepewności wynikającej z przyjęcia danych niezaradnomizowanych.

W scenariuszu I testowano przypadek, w którym PFS i PPS technologii alternatywnych (z wyjątkiem BSC) jest taki sam jak PFS i PPS w ramieniu PAK z badania *Wilke 2014*, natomiast w scenariuszu II testowano przypadek, w którym długość leczenia wszystkimi technologiami alternatywnymi (z wyjątkiem BSC) są równe średniej dla chemioterapii (z ramion PAK, EOX/FOLFIRI, DOCOX).

8.3. 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 [47]. 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 substancja 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*.

W analizie wpływu na budżet odniesiono się jedynie do art. 15 ust. 3 pkt 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ punkty 1 i 3 nie dotyczą rozważanej w analizie sytuacji. Punkt 1 znajduje zastosowanie dla porównania leków zawierających tę samą substancję czynną, punkt 3 dotyczy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia.

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

Tabela 48.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 5.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 5.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących 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
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.3.

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

8.5. Wyniki badania ankietowego

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w zakresie praktyki klinicznej leczenia chorych z zaawansowanym rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych

	Pytanie	Wyniki			
		Średnia	Mediana	Przedział MIN MAX	
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

9. Spis tabel

Tabela 1. Parametry uwzględnione przy oszacowaniu populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	19
Tabela 2. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	20
Tabela 3. Odsetek chorych z trombocytopenią, neutropenią lub nefrotoksycznością na podstawie badań: <i>Turkeli 2015, Waddel 2013, Okines 2010</i> oraz <i>Schønnermann 2008</i>	23
Tabela 4. Oszacowanie populacji docelowej	24
Tabela 5. Odsetki chorych stosujących technologie medyczne wskazane przez ekspertów-klinicystów.....	26
Tabela 6. Odsetki chorych stosujących technologie medyczne wskazane przez ekspertów-klinicystów.....	27
Tabela 7. Udziały technologii medycznych stosowanych w II linii leczenia	29
Tabela 8. Udziały technologii medycznych stosowanych w III linii leczenia	31
Tabela 9. Oszacowanie liczby chorych leczonych technologią wnioskowana w scenariuszu nowym.....	33
Tabela 10. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	34
Tabela 11. Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach	34
Tabela 12. Przeciętna masa i powierzchnia ciała	35
Tabela 13. Cena leku Cyramza® (ramucyrumab)	36
Tabela 14. RDI dla leków stosowanych w ramach schematu RAM+PAK	37
Tabela 15. Koszt cyklu leczenia schematem RAM+PAK w wersji z uwzględnieniem RSS (tożsamy w obu rozpatrywanych perspektywach analizy)	37
Tabela 16. Koszt cyklu leczenia schematem RAM+PAK w wersji bez uwzględnienia RSS (tożsamy w obu rozpatrywanych perspektywach analizy)	38
Tabela 17. Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych	38
Tabela 18. Jednostkowy koszt leków refundowanych w ramach listy A1 (PLN)	38
Tabela 19. Jednostkowy koszt leków refundowanych w ramach listy C (PLN)	39
Tabela 20. Schematy chemioterapii uwzględnione w analizie	40
Tabela 21. Wartość punktowa świadczeń realizowanych w ramach chemioterapii.....	41
Tabela 22. Koszt podania schematów chemioterapii.....	42

Tabela 23. Koszt całkowity chemioterapii w przeliczeniu na miesiąc.....	44
Tabela 24. Monitorowanie chorych	46
Tabela 25. Koszt monitorowania i terminalnej fazy choroby nowotworowej.....	46
Tabela 26. Koszt monitorowania	47
Tabela 27. Koszty działań niepożądanych w perspektywie płatnika publicznego.....	48
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	49
Tabela 29. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej terapii	49
Tabela 30. Zużycie technologii medycznych w ramach BSC	50
Tabela 31. Koszty BSC.....	51
Tabela 32. Koszty hospitalizacji	52
Tabela 33. Całkowite miesięczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego.....	52
Tabela 34. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	53
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	57
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	57
Tabela 37. Zużycie technologii medycznych i ich koszty w ramach BSC	61
Tabela 38. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	63
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji z RSS	67
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji bez RSS	69
Tabela 41. Aspekty społeczne i etyczne.....	73
Tabela 42. Przybliżone wartości krzywej Kaplana-Meiera w ramieniu RAM+PAK	81
Tabela 43. Przybliżone wartości krzywej Kaplana-Meiera w ramieniu PAK	82
Tabela 44. Przybliżone wartości krzywej Kaplana-Meiera w ramieniu BSC	83
Tabela 45. Przybliżone wartości krzywej Kaplana-Meiera z publikacji Sendur 2014	86
Tabela 46. Przybliżone wartości krzywej Kaplana-Meiera z publikacji Zhong 2008.....	87
Tabela 47. Przeciętne wartości OS, PFS i PPS	88
Tabela 48. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	91

Tabela 49. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych.....	93
--	----

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	13
Rysunek 2. Zachorowalność na nowotwór złośliwy żołądka u dorosłych (ICD-10 C16)	16
Rysunek 3. Zastosowanie BSC zamiast aktywnego leczenia w Polsce.	27
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)	60
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN).....	60
Rysunek 6. PFS chorych leczonych schematem mEOX i FOLFIRI z publikacji <i>Sendur 2014</i>	85
Rysunek 7. OS chorych leczonych schematem mEOX i FOLFIRI z publikacji <i>Sendur 2014</i>	85
Rysunek 8. OS i PFS chorych leczonych schematem DOCOX z publikacji Zhong 2008	87

11. 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. American Cancer Society, *Stomach Cancer*, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf> (data dostępu: 15.06.2015 r.)
3. Asangansi I. E., Oshin A. O., Akinloye A. O., *Drug nephrotoxicity*, Ifemed Journal of Medicine 2005 <http://www.imeasangansi.org/pdf/drug%20nephrotoxicity.pdf>
4. ██████████, *Cyramza[®] (ramucirumab) 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 – analiza ekonomiczna*
5. Brown J., Liepa A., Bapat B., i in., *Real-world treatment patterns of previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC) in France*, Annals of Oncology 26 (Supplement 4): iv1-iv100, 2015
6. Buszko A., *Cele, zadania i metody radioterapii na przykładzie Centrum Onkologii – Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie przy ul. Wawelskiej 15*, <http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/MTJ-W-wa/A-Buszko-Opracowanie-2b.pdf> (data dostępu: 17.06.2015 r.)
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyramza[®]*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf (data dostępu: 21.07.2015 r.)
8. Dane dostarczone przez Zamawiającego
9. Dane refundacyjne NFZ, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html> (data dostępu: 24.08.2015)

-
10. Dicken B. J., Bigam D. L., Cass C. i in., *Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions*, Annals of Surgery 2005, 241 (1): 27-39
 11. Dziadek K., Gajowniczek E., Kowalczyk M., i in., *Cyramza[®] (ramucyrumab) 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 – analiza kliniczna i analiza problemu decyzyjnego*
 12. European Medicines Agency, *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization: Cyramza[®] (ramucirumab) for the treatment of gastric cancer*, 30 January 2015
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/01/WC500181643.pdf (data dostępu: 22.06.2015 r.)
 13. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, str. 899-902
 14. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Zawilska L, Windyga J, Undas A. *Zaburzenia Hemostazy*, Medycyna Praktyczna, str. 1698-1752
 15. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Roliński J., Sacha T., *Niedobory odporności*, Medycyna Praktyczna, p. 1687-1697
 16. Gretler D. D., Guerciolini R., Williams P. J., *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Eptifibatide in Subjects with Normal or Impaired Renal Function*, Clin Ther. 2004, Mar, 26(3):390-8
 17. 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
 18. Holzheimer R. G., Mannick J. A. (red.), *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*, Munich: Zuckschwerdt 2001
-

-
19. Inal A., Kaplan M. A., Kucukoner M., Isikdogan A., *Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Modified Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Analysis of Single Institution*, Neoplasma 2012, 59 (2): 233-236
 20. Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 7.08.2015 r.)
 21. Jassem J., Duchnowska R., Kawecki A., *Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych*, Nowotwory Journal of Oncology 2014; 64, 5: 415-435
 22. Kanagavel D., Pokataev I., Fedyanin M., i in., *A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy*, Annals of Oncology, 2010
 23. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu: 11.06.2015 r.)
 24. Marlicz K., *Rak żołądka*, <http://gastrologia.mp.pl/choroby/zoladek/show.html?id=50796> (data dostępu: 16.06.2015 r.)
 25. Ministerstwo Zdrowia, Wojskowy Instytut Medyczny, Narodowe Centrum Krwi, *Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych*, http://wim.mil.pl/images/stories/Wydawnictwa/Wytyczne_internet_aktyny_spis_treci.pdf (data dostępu: 17.06.2015 r.)
 26. National Institutes of Health, National Cancer Institute, *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0*, http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (data dostępu: 06.09.2015 r.)
 27. 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.)
 28. 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.)
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 roku, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
30. Ohtsu A., Ajami J., Bai Y., i in., *Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study*, Journal of Clinical Oncology 2013, 31(31), pp.3935-3946
31. Okines A. F. C., Ashley S. E., Cunningham D. i in., *Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine With or Without Panitumumab for Advanced Esophagogastric Cancer: Dose-Finding Study for the Prospective Multicenter, Randomized, Phase II/III REAL-3 Trial*, J Clin Oncol 2010, 28: 3945-3950
32. Piacentini P., Durante E., Trolese A. i in., *Weekly Taxotere and cisplatin with continuous-infusion 5-fluoruracil for the treatment of advanced gastric and esophageal cancer: a prospective, observational, single-institution experience*, Gastric Cancer 2012, 15:106–110
33. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 30 grudnia 2014 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok (z późniejszymi zmianami)
34. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r. zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 7 stycznia 2015 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia Nr 6/2015/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 rok
-

-
35. Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu, *Żywienie pozajelitowe*, <http://www.polspen.pl/dla-pacient%C3%B3w/zywienie-pozajelitowe> (data dostępu: 22.06.2015 r.)
36. Potemski P., Polkowski W. (red.), *Nowotwory układu pokarmowego*, 2013 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_04_Nowotwory%20ukladu%20pokarmowego.pdf (data dostępu: 15.06.2015 r.)
37. Projekt programu lekowego *Leczenie zaawansowanego raka żołądka*
38. 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/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
39. Sendur M., Ozdemir N., Ozatli T., i in., *Comparison the efficacy of second-line modified EOX (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) regimens in metastatic gastric cancer patients that progressed on first-line modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil (DCF) regimen*, Medical Oncology 2014, 31(9), pp. 153.
40. Schildberg C. W., Weidinger T., Hohenberger W. i in., *Metastatic Adenocarcinomas of the Stomach or Esophagogastric Junction (UICC Stage IV) Are Not Always a Palliative Situation: A Retrospective Analysis*, World J Surg 2014, 38: 419–425
41. Schønnemann K. R., Jensen H. A., Yilmaz M. i in., *Phase II study of short-time oxaliplatin, capecitabine and epirubicin (EXE) as first-line therapy in patients with non-resectable gastric cancer*, British Journal of Cancer 2008; 99: 858 – 861
42. *Sprawozdania z Działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2009-2014*
43. *Statystyki JGP* <http://prog.nfz.gov.pl/app-igp/> (data dostępu 9.09.2015)
44. 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
-

-
45. Turkeli M., Aldemir M. N., Cayir K. i in., *Efficacy and Tolerability of Weekly Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil for Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer Patients with ECOG Performance Scores of 1 and 2*, Asian Pac J Cancer Prev 2015, 16 (3): 985-989
 46. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 47. 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.)
 48. Waddell T., Chau I., Cunningham D. i in., *Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial*, Lancet Oncol 2013 May, 14 (6): 481-8
 49. Wang J., Xu R., Li J. i in., *Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer*, Gastric Cancer 2015, Jan 21
 50. 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
 51. Xiang X. J., Qiu F., Xiong J. P. i in., *A Phase II Trial of Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine (EOX) as First-Line Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Chinese Single-Center Experience*, Chemotherapy 2010; 56:171–177
 52. 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
 53. Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-

-
54. 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)
 55. 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 chemioterapia
 56. 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
 57. 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
 58. Zarządzenie Prezesa NFZ 85/2014/DGL z dnia 16 grudnia 2014 r. w sprawie warunków realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej
 59. Zhong H., Yiping Z., Shenglin M., i in., *Docetaxel plus oxaliplatin (DOCOCX) as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in Chinese patients with advanced gastric cancer*, *Anti-Cancer Drugs* 2008, 19(10), pp. 1013-1018.
-