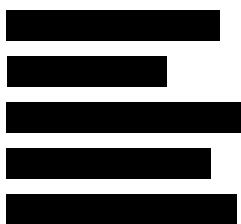


ANALIZA EKONOMICZNA

NETUPITANT I PALONOSETRON W PROFILAKTYCE NUDNOŚCI I WYMIOTÓW U DOROŚŁYCH OTRZYMUJĄCYCH CHEMIOTERAPIĘ ZAWIERAJĄCĄ CISPLATYNĘ O WYSOKIM POTENCJALE EMETOGENNYM

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: maj 2016

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]	konstrukcja modelu, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	opracowanie treści ankiety, analiza wyników ankiety
[REDACTED]	przeglądy systematyczne, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	przeglądy systematyczne, opracowanie tekstu analizy

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Podleśna 83
05 552 Łazy

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.2.1. Definicja	13
1.2.2. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV)	13
1.2.5. Interwencje stosowane w zapobieganiu i leczeniu CINV	16
1.3. Interwencja oceniana – netupitant/palonosetron	16
1.4. Komparatory	18
1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów	18
1.4.2. Ondansetron	19
1.4.3. Aprepitant	22
1.4.4. Deksametazon	24
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	25
2. METODYKA	27
2.1. Technika analityczna	27
2.2. Struktura modelu	28
2.3. Populacja docelowa	29
2.4. Porównywane interwencje	29
2.5. Perspektywa analizy	30
2.6. Horyzont czasowy analizy	30
2.7. Efekty zdrowotne	31
2.8. Koszty	32
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	33
2.10. Dyskontowanie	33
2.11. Próg opłacalności	33
2.12. Analiza wrażliwości	33
3. DANE ŹRÓDŁOWE	36
3.1. Charakterystyka populacji	36
3.2. Efektywność interwencji	36
3.2.1. Porównanie NEPA vs APR+OND	38
3.2.2. Porównanie NEPA vs OND	41

3.3. Użyteczności stanów zdrowia	43
3.4. Schematy profilaktyki i leczenia	45
3.4.1. Profilaktyka przeciwwymiotna	45
3.4.2. Brak odpowiedzi na leczenie.....	49
3.5. Koszty.....	52
3.5.1. Koszty leków	52
3.5.2. Koszty świadczeń.....	57
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	59
4.1. Założenia.....	59
4.2. Zasada działania	59
4.3. Opcje modelu	60
5. WYNIKI DLA PORÓWNANIA NEPA vs APR+OND	62
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	62
5.2. Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	62
5.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	64
5.3. Analiza PSA	66
5.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	66
5.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	70
6. WYNIKI DLA PORÓWNANIA NEPA vs OND.....	75
6.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	75
6.2. Wyniki analizy podstawowej	75
6.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	75
6.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	77
6.3. Analiza PSA	79
6.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	79
6.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	83
7. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	88
7.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	88
7.2. Wyniki dla porównania NEPA vs APR+OND	89
7.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	89
7.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	92
7.3. Wyniki dla porównania NEPA vs OND.....	95
7.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	95
7.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	98

8. WALIDACJA.....	101
8.1. Walidacja wewnętrzna	101
8.2. Walidacja konwergencji.....	101
8.3. Walidacja zewnętrzna	104
9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	110
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych.....	110
Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	110
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych.....	111
Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	112
10. OGRANICZENIA.....	114
11. DYSKUSJA	116
12. BIBLIOGRAFIA	119
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	124
14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	130
ANEKS A. WYNIKI ANALIZY – FINANSOWANIE NEPA I APR W RAMACH LISTY A WLR	133
A.1. Wyniki dla porównania NEPA vs APR+OND	133
A.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	133
A.1.2. Wyniki analizy podstawowej.....	133
A.1.3. Analiza PSA	137
A.1.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	145
A.2. Wyniki dla porównania NEPA vs OND.....	151
A.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	151
A.2.2. Wyniki analizy podstawowej.....	151
A.2.3. Analiza PSA	155
A.2.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	163
ANEKS B. BADANIE ANKIETOWE	169
ANEKS C. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE	173
C.1. Strategie wyszukiwania.....	173
C.1.1. Analizy ekonomiczne	173
C.1.2. Użyteczności	177
C.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	192
ANEKS D. PARAMETRY MODELU I WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	195
D.1. Parametry modelu	195

D.2. Walidacja wewnętrzna 195

INDEKS SKRÓTÓW

5-HT3 RA	Antagonista receptorów serotoninowych
APR	Aprepitant
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CINV	Nudności i wymioty indukowane chemioterapią (<i>Chemotherapy induced nausea and vomiting</i>)
CIS	Cisplatyna
CTH	Chemioterapia
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility ratio</i>)
DEX	Deksametazon (<i>Dexamethasone</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
HEC	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym (<i>High emetogenic chemotherapy</i>)
i.v.	Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
MEC	Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym (<i>Moderately emetogenic chemotherapy</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy

NEPA	Kombinacja netupitantu z palonosetronem (łącznie w postaci jednej tabletki)
NETU	Netupitant
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NK-1	Receptor neurokininowy-1
OND	Ondansetron
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PALO	Palonosetron
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
p.r.	Podanie doodbytnicze (<i>Per rectum</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALD	Dni życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life days</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności netupitantu/palonosetronu (NEPA, Akynzeo®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową (CINV) o wysokim działaniu emetogennym (HEC) zawierającą cisplatinę (CIS).

■ Metodyka

Analiza obejmuje porównanie efektów zdrowotnych wyrażonych w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz kosztów ocenianej interwencji (netupitant/palonosetron - Akynzeo®) w populacji dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii przeciwnowotworowej o wysokim działaniu emetogennym zawierającą cisplatinę. Netupitant w dawce 300 mg oraz palonosetron w dawce 0,5 mg, zawarte w jednej kapsułce, stosowane w skojarzeniu z deksametazonem (**NEPA+DEX**) porównano z następującymi opcjami terapeutycznymi:

- ondansetron w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów stosujących cisplatinę w dawce nie niższej niż 50 mg/m², stosowane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (**OND+DEX**),
- schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon u pacjentów stosujących cisplatinę w dawce wyższej niż 70 mg/m², stosowane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (**APR+OND+DEX**).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model kohortowy w pięciodniowym horyzoncie czasowym (licząc od dnia podania dawki profilaktycznej przed rozpoczęciem chemioterapii). Horyzont czasowy został określony na podstawie okresu obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej. Założony horyzont czasowy pozwala na ocenę wyników dotyczących zarówno fazy ostrej (pierwsza doba po podaniu leku), jak i późnej (2-5 doby). Długość cyku modelu wynosi 1 dzień. Rozkłady prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów dla porównywanych interwencji wyznaczono w oparciu o rezultaty przeprowadzonej analizy klinicznej. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia określono na podstawie danych odnalezionych w drodze przeglądu systematycznego.

Efekty zdrowotne wyrażono za pomocą lat życia skorygowanych jakością (QALY), liczonych od momentu rozpoczęcia terapii. Uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencją:

- całkowita odpowiedź na leczenie,
- całkowita kontrola nudności i wymiotów,
- brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego.

Koszty leczenia obejmują wydatki płatnika na stosowane leki (profilaktyka przeciwwymiotna) oraz koszt udzielonych świadczeń (leczenia ratunkowego w ramach ambulatorium i w ramach hospitalizacji). W modelu nie dyskontowano kosztów ani wyników zdrowotnych (QALY) ze względu na krótki horyzont czasowy (5 dni). Przyjęty w analizie próg opłacalności wynosi 125 955 zł.

■ Wyniki

Porównanie NEPA vs APR+OND

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie NEPA vs OND

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności netupitantu/palonosetronu (NEPA, Akynzeo®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową (CINV) o wysokim działaniu emetogennym (HEC) zawierającą cisplatynę (CIS).

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

Populacja

Pacjenci dorośli wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym (HEC) zawierającą cisplatynę (CIS) w dawce równej lub wyższej 50 mg/m².

Interwencja

Netupitant/palonosetron podawany jednorazowo na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (300 mg + 0,5 mg) w skojarzeniu z deksametazonem (**schemat NEPA+DEX**).

Komparatory

- ondansetron w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów stosujących cisplatynę w dawce nie niższej niż 50 mg/m², stosowane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (**schemat OND+DEX**),
- schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon u pacjentów stosujących cisplatynę w dawce wyższej niż 70 mg/m², stosowane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (**schemat APR+OND+DEX**).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto opakowania produktu leczniczego Akynzeo®.

1.2. Problem zdrowotny

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wybrane aspekty analizowanego problemu zdrowotnego, istotne z punktu widzenia analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis problemu zdrowotnego zamieszczono w analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1].

1.2.1. Definicja

Nudności i wymioty są działaniami niepożądanymi pojawiającymi się po zastosowaniu chemioterapii (CINV) lub radioterapii u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zwykle nie powodują bezpośredniego zagrożenia życia, ale przyczyniają się do obniżenia jakości życia chorego. Najczęściej występującymi objawami związanymi z podawaniem chemioterapii są nudności i wymioty typu ostrego, pojawiające się od kilku minut do kilku godzin od momentu zastosowania chemioterapii. Występują również nudności i wymioty późne, pojawiające się po upływie 24 godz. od rozpoczęcia chemioterapii, zwykle utrzymujące się przez 3–6 dni. [2]

Nasilenie nudności i wymiotów jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków. Obecnie wyróżnia się 4 grupy cytostatyków, z których podawaniem wiąże się określony poziom ryzyka CINV (Rozdz. 1.2.4). Nudności i wymioty pojawiające się po zastosowaniu chemioterapii lub radioterapii wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych. Konsekwencją niekontrolowanych nudności i wymiotów, obok zaburzeń elektrolitowych, może być niechęć lub nawet rezygnacja z dalszego leczenia. Znaczące nasilenie dolegliwości może prowadzić do pęknięć przełyku, przepukliny roztworu przełykowego, utraty masy ciała, utraty apetytu, odwodnienia, problemów z koncentracją oraz aspiracyjnego zapalenia płuc. [3–7]

1.2.2. Nudności i wymioty po chemioterapii (CINV)

1.2.3. Typy reakcji wymiotnych

Wystąpienie i przebieg reakcji wymiotnych zależy od:

- czynników związanych z rodzajem chemioterapii (rodzaj cytostatyków, dawki leków, stosowane schematy, droga podania),
- czynników związanych z charakterystyką pacjenta (wiek i płeć chorego, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, spożywanie alkoholu, współistnienie choroby lokomocyjnej, ciąża, indywidualna wrażliwość, uwarunkowania psychologiczne). [2, 3, 8]

Nudności i wymioty są częściej doświadczane przez kobiety (prawdopodobnie związane jest to z większą wrażliwością na analgetyki opioidowe, cytostatyki i inne leki), chorych z nowotworami przewodu pokarmowego, narządu rodowego, piersi, układu chłonnego i krwiotwórczego, rzadziej natomiast pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz płuc. [9]

W następstwie chemioterapii lub radioterapii, mogą występować nudności i wymioty:

- ostre – pojawiające się już po kilku minutach od rozpoczęcia chemioterapii, najczęściej występują jednak po 1–2 godz. od rozpoczęcia podawania leku i zwykle ustępują po 24 godz. (schematy z użyciem m.in. cisplatyny, antracyklin, dakarbazyny),
- późne – występujące w okresie od 24 godz. do 5 dni po podaniu chemioterapii, niekiedy jednak utrzymują się nawet przez kilkanaście dni; dotyczą przede wszystkim chorych otrzymujących cisplatynę i cyklofosfamid w wysokich dawkach (brak wcześniejszych nudności i wymiotów typu wczesnego); za opóźniony typ CINV prawdopodobnie odpowiadają inne niż serotonina neurotransmitery, przede wszystkim substancja P, aczkolwiek zaobserwowano korelację między CINV typu ostrego i późnego (w wypadku gorszej kontroli dolegliwości typu ostrego ryzyko nasilonych CINV typu opóźnionego jest większe),
- opóźnione – występujące bez wcześniejszych zdarzeń typu ostrego,
- przedłużone – przybierające formę przetrwałą i utrzymujące się nawet przez kilkanaście dni,
- wyprzedzające (przepowiadające) – wymioty występujące bezpośrednio przed planowanym podaniem cytostatyków, głównie u chorych, u których kontrola CINV w trakcie wcześniejszych kursów chemioterapii była nieskuteczna; ryzyko wystąpienia CINV wyprzedzających jest szczególnie wysokie u pacjentów z chorobą lokomocyjną w wywiadzie. [2, 3, 8, 10]

Ze względu na skuteczność leczenia CINV mogą mieć charakter dolegliwości typu:

- opornego – niecałkowicie opanowane, niezależnie od zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego,
- przebijającego – sporadycznie występujące, niezależnie od wyjściowo obserwowanej względnej skuteczności leków przeciwwymiotnych. [2, 3, 8]

Nasilenie CINV zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zaprezentowano poniżej (Tabela 1, Tabela 2). [2]

Tabela 1.
Intensywność nudności wg kryteriów WHO [2]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
Brak apetytu, bez innych zaburzeń	Zaburzenia odżywiania, ale bez utraty masy ciała, odwodnienia i cech niedożywienia	Zaburzone doustne przyjmowanie płynów i pokarmów stałych	Niemożliwość jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Zgon

Tabela 2.
Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [2]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
1 epizod/24 godz.	2-5 epizodów/24 godz.	≥6 epizodów/24 godz.	>10 epizodów/24 godz.	Zgon

1.2.4. Potencjał emetogeny cytotatyków

Ryzyko wystąpienia CINV uzależnione jest od tzw. potencjału emetogennego (grec. *emesis* – wymioty) chemioterapii. Wyróżnia się 4 grupy leków wyodrębnione na podstawie odsetka pacjentów, u których mogą wystąpić nudności i wymioty (Tabela 3).

Tabela 3.
Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [2]

Potencjał emetogeny	Częstość występowania CINV	Leki
Wysoki^a	>90% pacjentów	cisplatyna ≥ 50 mg/m ² , cyklofosfamid > 1500 mg/m ² , dakarbazyna, karmustyna > 250 mg/m ² , doksorubicyna > 60 mg/m ² , epirubicyna > 90 mg/m ² , ifosfamid > 10 g/m ² , karmustyna > 250 mg/m ² , chlormetyna, prokarbazyna, streptozotocyna
Średni^a	30%–90% pacjentów	aldesleukina, altretamina, amifostyna > 300 mg/m ² , azacytydyna, bendamustyna, busulfan > 4 mg/m ² , cisplatyna < 50 mg/m ² , cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m ² , cytarabina > 200 mg/m ² , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna ≤ 60 mg/m ² , epirubicyna ≤ 90 mg/m ² , estramustyna, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid ≤ 10 g/m ² , interferon alfa ≥ 10 mln j.m./m ² , interleukina-2 > 12 – 15 mln j./m ² , irynotekan, lomustyna, karboplatyna, karmustyna ≤ 250 mg/m ² , klofarabina, melfalan, metotreksat ≥ 250 mg/m ² , oksaliplatyna, temozolomid
Niski	10%–30% pacjentów	Amifostyna < 300 mg/m ² , cytarabina 100 – 200 mg/m ² , doksorubicyna liposomalna, docetaksel, erybulina, etopozyd, floksurydyna, fluorouracyl, gemcytabina, iksabepilon, interferon alfa 5 – 10 mln j.m./m ² , kabazytaksel, kapecytabina, metotreksat > 50 mg/m ² oraz < 250 mg/m ² , mitoksantron, mitomycyna, pemetreksed, paklitaksel, topotekan, pentostatyna, thiotepa
Minimalny	$< 10\%$ pacjentów	alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezom b, busulfan < 4 mg/d., cetuksymab, chlorambucyl (doustnie), dasatynib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitynib, hydroksymocznik (doustnie), interferon alfa < 5 mln j.m./m ² , kładrybina, melfalan (doustnie), lapatyn b, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat < 50 mg/m ² , nelarabina, nilotyn b, ofatumumab, panitumumab, pazopanib, pentostatyna, rytuksymab, sorafen b, sunitynib, talidomid, temosyrolimus, tioguanina (doustnie), trastuzumab, wandetan b, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina, worinostat

a) Schematy obejmujące łączne podanie doksorubicyny i cyklofosfamidu lub epirubicyny i cyklofosfamidu kwalifikowane są jako chemioterapia o wysokim potencjale emetogenym.

Intensywność i nasilenie CINV oraz spodziewany efekt leczenia przeciwwymiotnego zależy nie tylko od rodzaju stosowanej chemioterapii, ale także od innych czynników, do których zalicza się:

- wiek (leczenie CINV jest skuteczniejsze w grupie chorych w starszym wieku),
- płeć (u kobiet obserwowane jest większe nasilenie CINV niż u mężczyzn przyjmujących ten sam schemat leczenia),
- spożycie alkoholu (powyżej 80 g alkoholu dziennie spożywane przez dłuższy okres czasu zmniejsza prawdopodobieństwo CINV),
- zła odpowiedź na leczenie przeciwwymiotne w trakcie uprzednio stosowanej chemioterapii zwiększa ryzyko CINV przy kolejnych podaniach chemioterapii,
- choroba lokomocyjna w wywiadzie (wyższe ryzyko wystąpienia CINV),
- dobry stan ogólnej wydolności fizycznej i wysoki poziom motywacji do leczenia (mniejsze ryzyko wystąpienia CINV). [2, 3, 8, 9]

1.2.5. Interwencje stosowane w zapobieganiu i leczeniu CINV

W zapobieganiu oraz leczeniu CINV stosuje się leki z następujących grup:

- antagoniści receptora serotoniny 5-HT₃ (5-HT₃ RA),
- antagoniści receptora dopaminowego,
- leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1 (NK-1 RA),
- kortykosteroidy,
- inne (pochodne benzodiazepiny, haloperydol, droperydol, pochodne fenotiazyny).

Charakterystyki poszczególnych grup zamieszczono w analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1].

Postępowanie ratunkowe

Wszystkie wymienione powyżej leki można stosować w ramach postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia terapii zapobiegawczej. Podstawową zasadą leczenia ratunkowego jest podanie leku o odmiennym mechanizmie działania niż ten, który zastosowano w ramach profilaktyki CINV. [2] Najważniejsze zasady leczenia ratunkowego przedstawiono poniżej (Tabela 4).

W przypadku wystąpienia niekontrolowanych CINV istotnie obniżających jakość życia, które mogą pojawić się w przebiegu terapii CTH o charakterze paliatywnym, rozwiązaniem może być zastosowanie CTH o niższym potencjale emetogennym. [2]

Tabela 4.
Zasady dotyczące postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia profilaktyki przeciwwymiotnej CINV [2]

Potencjał emetogenny CTH	Zalecenia
Niski	Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT ₃
Średni	Aprepitant (jeżeli nie był stosowany wyjściowo), chloropernazyna, benzodiazepiny, metoklopramid
Wysoki	Brak określonego standardu postępowania, do rozważenia zastosowanie setronu o innych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetronu), dodanie leków uzupełniających lub wykorzystanie możliwości frakcjonowania CTH (głównie w przypadku cisplatyny)

1.3. Interwencja oceniana – netupitant/palonosetron

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃ (kod ATC: A04AA55). [11]

Mechanizm działania

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P. Palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT3 o wysokim powinowactwie do tego receptora i niewielkim powinowactwie lub braku powinowactwa do innych receptorów. Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii wywołują nudności i wymioty poprzez stymulowanie uwalniania serotoniny z komórek enterochromafinowych w jelicie cienkim. Serotonina aktywuje następnie receptory 5-HT3 znajdujące się w dośrodkowych włóknach nerwu błędnego, co powoduje odruch wymiotny. Opóźnione wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK1). Netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P. [11]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. Nieprzejrzysta kapsułka żelatynowa w rozmiarze „0” (długość 21,7 mm) z białym korpusem i karmelowym wieczkiem, z napisem „HE1” umieszczonym na korpusie. W kapsułce twardej znajdują się trzy tabletki oraz jedna kapsułka miękka. [11]

Każda kapsułka zawiera 300 mg netupitantu oraz palonosetronu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,5 mg palonosetronu. [11]

Wskazania do stosowania

Produkt wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w:

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom oraz wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatinę o silnym działaniu wymiotnym,
- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom oraz wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym. [11]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Jedna kapsułka twarda podana około jedną godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii. Zalecana doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o 50% podczas jednoczesnego stosowania z produktem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat ze względu na długi okres półtrwania substancji czynnych oraz ograniczone doświadczenie w tej grupie pacjentów. [11]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciąża. [11]

Zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano bardzo często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem NEPA, natomiast do częstych zdarzeń niepożądanych należą ból głowy, zaparcie oraz zmęczenie. [11]

Status rejestracyjny

NEPA (produkt leczniczy Akynzeo®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. dnia 27 maja 2015 roku. [12]

Status refundacyjny

NEPA nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych w Polsce. [13]

1.4. Komparatory

1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez interwencję oceniającą, czyli w tym przypadku NEPA+DEX. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

W profilaktyce HEC CIS wytyczne rekomendują zastosowanie schematu trójlekowego obejmującego aprepitant, 5-HT₃ RA i kortykosteroid. Spośród setronów, w ramach schematu trójlekowego, w Polsce refundowany jest ondansetron. Z kolei kortykosteroidem objętym w Polsce refundacją jest deksametazon. Wytyczne zagraniczne zamiast aprepitantu dopuszczają podanie jego proleku, tj. fosaprepitantu, niemniej w Polsce nie jest on refundowany. Aprepitant jest zarejestrowany na terytorium RP i znajduje się w wykazie leków refundowanych, a jego finansowanie obejmuje profilaktykę nudności i wymiotów związanych z podaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m². Nie można jednak wykluczyć, że pacjenci leczeni wyższą dawką cisplatyny (>70 mg/m²) będą leczeni schematem dwulekowym obejmującym setron i kortykosteroid.

W związku z powyższym należy uznać, że w warunkach polskich komparatorami dla NEPA w skojarzeniu z kortykosteroidem w populacji HEC CIS są:

- u pacjentów stosujących cisplatynę $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ – schemat obejmujący ondansetron w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem,
- u pacjentów stosujących cisplatynę $> 70 \text{ mg/m}^2$ – schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon.

1.4.2. Ondansetron

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃ (kod ATC: A04AA01). [14–20]

Mechanizm działania

Ondansetron jest silnym, wybiórczym antagonistą receptorów serotoninowych typu 3 (5-HT₃). Jego dokładny mechanizm działania w zapobieganiu i hamowaniu nudności i wymiotów nie jest znany. Promieniowanie jonizujące oraz cytostatyki mogą powodować uwalnianie serotoniny (5-HT) w jelicie cienki, zapoczątkowując tym samym odruch wymiotny w następstwie pobudzenia poprzez receptory 5-HT₃ dośrodkowych włókien nerwu błędnego. Ondansetron blokuje inicjowanie tego odruchu. Pobudzenie włókien dośrodkowych nerwu błędnego może także powodować uwalnianie serotoniny w *area postrema*, zlokalizowanej na dnie IV komory. Może to wywołać wymioty także na drodze pobudzenia ośrodkowego. Działanie ondansetronu hamujące nudności i wymioty spowodowane chemioterapią i radioterapią wynika z jego antagonistycznego wpływu na receptory 5-HT₃ neuronów znajdujących się zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym. Jakkolwiek mechanizm działania ondansetronu w wymiotach okresu okołoperacyjnego jest nieznan, to jednak wydaje się bardzo prawdopodobne, iż nie różni się od mechanizmu opisanego powyżej. Ondansetron nie zmienia stężeń prolaktyny w osoczu. Rola ondansetronu w hamowaniu wymiotów wywołanych przez opioidy nie jest ustalona. [14–20]

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane [14, 15, 17, 18], syrop [21], liofilizat doustny [19], roztwór do wstrzykiwań lub infuzji [16, 22] lub czopki. [20]

Każda tabletka zawiera odpowiednio 4 mg lub 8 mg ondansetronu w postaci dwuwodnego chlorowodorku ondansetronu. [14, 15, 17, 18] 5 ml syropu zawiera 4 mg ondansetronu w postaci dwuwodnego chlorowodorku ondansetronu. [21] Jeden liofilizat doustny zawiera odpowiednio 4 mg lub 8 mg ondansetronu. [19] 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 2 mg ondansetronu

w postaci dwuwodnego chlorowodoru ondansetronu, dostępne są ampułki 2 ml oraz 4 ml. [16, 22]
Jeden czopek zawiera 16 mg ondansetronu. [20]

Wskazania do stosowania

Ondansetron jest wskazany u dorosłych w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów wywołanych cytotoksyczną chemioterapią i radioterapią oraz w zapobieganiu i leczeniu nudności pooperacyjnych (PONV). [14, 15, 18–20]

Leczenie nudności i wymiotów wywoływanych przez chemioterapię u dzieci w wieku ≥ 6 miesięcy. [14, 15]

Zapobieganie i leczenie nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym u dzieci w wieku ≥ 1 miesiąca. [15]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Siła działania wymiotnego leczenia przeciwnowotworowego zależy od dawki i chemioterapii oraz radioterapii w zastosowanych schematach leczenia. Drogę podania i dawkę należy dostosować indywidualnie w zakresie od 8 mg do 32 mg ondansetronu na dobę, zgodnie z podanymi poniżej zaleceniami. [14, 17, 20]

U pacjentów otrzymujących HEC, np. duże dawki cisplatyny, ondansetron może być podany doustnie, doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo. [15, 19]

Doustnie zaleca się stosowanie 24 mg ondansetronu w skojarzeniu z 12 mg deksametazonu na 1 do 2 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii. [14, 18]

W przypadku podania dożylnego wykazano, że ondansetron ma taką samą skuteczność po pierwszych 24 godzinach chemioterapii w następujących schematach dawkowania:

- pojedyncza dawka 8 mg podana wstrzyknięciem dożylnym bezpośrednio przed chemioterapią,
- bezpośrednio przed zastosowaniem chemioterapii, powolne wstrzyknięcie dożylnie 8 mg ondansetronu albo wlew dożylny trwający 15 minut, a następnie dwie kolejne dawki dożylnie ondansetronu po 8 mg każda, w odstępie od 2 do 4 godzin lub we wlewie ciągłym dożylnym w dawce 1 mg/godzinę do 24 godzin,
- pojedyncza dawka 32 mg ondansetronu rozcieńczonego w 50-100 ml roztworu soli fizjologicznej 9 mg/ml (0,9% w/v) lub innego zgodnego roztworu do wstrzykiwań podawana w czasie przynajmniej 15-minutowego wlewu bezpośrednio przed zastosowaniem chemioterapii. [16]

W zapobieganiu nudnościom i wymiotom opóźnionym lub przedłużonym zaleca się zastosowanie ondansetronu po pierwszych 24 godzinach od rozpoczęcia terapii emetogennej, doustnie lub doodbytniczo i kontynuowanie leczenia do 5 dni. [14–20]

Zalecana doustna dawka wynosi 8 mg dwa razy na dobę. [14–19]

Zalecana dawka doodbytnicza wynosi 16 mg jeden raz na dobę. [20]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ondansetron lub na innego wybiórczego antagonistę receptora 5-HT₃ (tj. granisetron, dolasetron) lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. [15, 16]

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [14, 17–21]

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z apomorfina na podstawie zgłoszeń opisujących silny spadek ciśnienia i utratę świadomości podczas jednoczesnego podawania ondansetronu i chlorowodoru apomorfiny. [14, 20, 21]

Zdarzenia niepożądane

Do bardzo często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ondansetronu należy ból głowy, natomiast do często zgłaszanych zdarzeń należą: zaparcia, uczucia gorąca lub nagle zaczerwienienie skóry, czkawka, a także miejscowe uczucie pieczenia po podaniu czopka. [14–21]

Status rejestracyjny

Ondansetron (produkt leczniczy Atossa[®]) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie EGIS Pharmaceuticals PLC dnia 8 grudnia 1997 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 18 czerwca 2014 roku. [14]

Status refundacyjny

Ondansetron (produkty lecznicze Atossa[®], Ondansetron Bluefish, Setronon[®], Zofran[®], Zofran Zydis[®]) znajduje się w wykazie leków refundowanych (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku, część A) i jest wydawany za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu nowotwory złośliwe. Ondansetron (produkty lecznicze Atossa[®], Ondansetron Accord, Ondansetron Kabi, Setronon[®], Zofran[®]) jest także w pełni refundowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku, część C). [13]

1.4.3. Aprepitant

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (kod ATC: A04AD12). [23]

Mechanizm działania

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK-1) substancji P. [23]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. Kapsułka zawierająca 165 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z jasnoniebieskiego wieczka oraz białej części dolnej (korpusu) z czarnymi nadrukami „466” i „165 mg” biegnącymi od środka po jednej stronie korpusu oraz z logo Merck po drugiej stronie. Kapsułka zawierająca 125 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „462” i „125 mg” oraz z różowego wieczka. Kapsułka zawierająca 80 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „461” i „80 mg” oraz z białego wieczka. Kapsułka zawierająca 40 mg aprepitantu jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „464” i „40 mg” oraz z musztardowo żółtego wieczka. [23]

Wskazania do stosowania

- Zapobieganie wczesnym i opóźnionym nudnościom i wymiotom u osób dorosłych na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku wymiotów (dawki APR 80 mg, 125 mg i 165 mg).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym ryzyku wymiotów u osób dorosłych (dawki APR 80 mg, 125 mg i 165 mg).
- Zapobieganie nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych u osób dorosłych (dawka APR 40 mg).

Aprepitant (produkt leczniczy Emend® 80 mg, 125 mg, 165 mg) stosuje się w leczeniu skojarzonym. [23]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Aprepitant należy przyjmować przez 3 dni w skojarzeniu z kortykosteroidem i 5-HT3 RA. Zalecane dawkowanie wynosi 125 mg raz na dobę doustnie na godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii

w 1. dobie oraz 80 mg raz na dobę doustnie w 2. i 3. dobie. Istnieje także możliwość podania jednorazowo, w 1. dobie, w dawce 165 mg godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii. [23]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne podawanie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem. [23]

Zdarzenia niepożądane

Do często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem aprepitantu należą: zmniejszenie łaknienia, ból głowy, czkawka, zaparcia, niestrawność, uczucie zmęczenia oraz zwiększenie aktywności ALT. [23]

Status rejestracyjny

Aprepitant został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Ltd. przez Komisję Europejską dnia 11 listopada 2003 roku. Pozwolenie zostało przedłużone 11 listopada 2008 roku. [23]

Status refundacyjny

Aprepitant (produkt leczniczy Emend®) znajduje się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece i wydawany jest za odpłatnością ryczałtową we wskazaniach: 1) profilaktyka wczesnych albo opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych), związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce $>70 \text{ mg/m}^2$; 2) profilaktyka wczesnych lub opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych) związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku, część A). [13]

Aprepitant jest również w pełni refundowany w ramach chemioterapii we wskazaniu: profilaktyka wczesnych albo opóźnionych wymiotów (u osób dorosłych), związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce $>70 \text{ mg/m}^2$ (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku, część C). [13]

1.4.4. Deksametazon

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego; kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego (kod ATC: H02AB02). [24]

Postać farmaceutyczna

Tabletki, roztwór do wstrzykiwań lub aerozol na skórę (zawiesina) [25–27]

Jedna tabletka zawiera 500 µg lub 1 mg deksametazonu. [27] 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4 mg deksametazonu fosforanu w postaci deksametazonu sodu fosforanu i ma postać bezbarwnego lub jasnożółtego przejrzystego roztworu. [26] 1 g zawiesiny zawiera 0,28 mg deksametazonu. [25]

Wskazania do stosowania

Aktualne wskazania rejestracyjne deksametazonu dotyczą chorób reagujących na leczenie glikokortykosteroidami, jednak nie obejmują CINV. Mimo to stosowanie go w profilaktyce i terapii CINV jest zalecane przez wytyczne zarówno polskie, jak i międzynarodowe. [2, 3, 8, 28, 29]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

- 8–12 mg we wstrzyknięciu dożylnym 0,5–1 godz. przed CTH i 8 mg doustnie w dniach 2–4. [2]
- w przypadku skojarzenia z aprepitantem lub fosaprepitantem w HEC: doustnie 12 mg w dniu CTH i 8 mg doustnie w dniach 2–4. [30, 31]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na deksametazon lub na którykolwiek składnik produktu leczniczego. Układowe zakażenia, o ile nie jest stosowane leczenie przeciwwakażeniowe. Szczepienia żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych dawkami immunosupresyjnymi. [25, 27]

Pozostałymi przeciwwskazaniami są:

- wirusowe, grzybicze lub bakteryjne (np. gruźlica) choroby skóry,
- trądzik pospolity,
- trądzik różowaty,
- *dermatitis perioralis*,
- odczyny po szczepieniach,
- nowotwory skóry i stany przedrakowe. [25]

Zdarzenia niepożądane

Deksametazon stosowany krótkotrwale jest dobrze tolerowany, występowanie zdarzeń niepożądanych jest mało prawdopodobne. Nie odnotowano bardzo ciężkich i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem deksametazonu. [25–27]

Status rejestracyjny

Deksametazon (produkt leczniczy Dexapolcort®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego Tarchomińskim Zakładom Farmaceutycznym Polfa S.A dnia 17 stycznia 1972 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 1 października 2007 roku. [32]

Status refundacyjny

Deksametazon w postaci doustnej (produkt leczniczy Pabi-Dexamethason) znajduje się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece i wydawany jest za odpłatnością ryczałtową we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, jak również we wskazaniach pozarejestracyjnych obejmujących nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające oraz nowotwory złośliwe – premedykacja (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku, część A). [13]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza została poprzedzona analizą kliniczną Niemczyk-Szechowska 2016 [1] dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych, opartą o przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że netupitant w dawce 300 mg oraz palonosetron w dawce 0,5 mg, zawarte w jednej kapsułce (produkt leczniczy Akynzeo®) stosowane w skojarzeniu z deksametazonem są skuteczną i bezpieczną terapią w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym (HEC) zawierającej cisplatynę (CIS) w dawce ≥ 50 mg/m². [1]

W analizie klinicznej wykazano zbliżony poziom skuteczności schematu NEPA+DEX w porównaniu ze schematem APR+OND+DEX w zapobieganiu wymiotom i znaczącym nudnościom, a także odnośnie do konieczności zastosowania leczenia ratunkowego. Wskazano przy tym na istotną statystycznie przewagę NEPA+DEX nad schematem trójlekowym APR+OND+DEX odnośnie do szansy uzyskania całkowitej kontroli nudności i wymiotów w fazie ostrej, na którą składa się brak wystąpienia wymiotów, brak wystąpienia znaczących nudności oraz brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego obserwowane w okresie 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii. [1]

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazała natomiast na znamienne wyższą skuteczność schematu NEPA+DEX w porównaniu ze schematem OND+DEX. Stosowanie terapii zawierającej NEPA zwiększa szansę na uniknięcie wystąpienia wymiotów oraz pojawienia się znaczących nudności w stosunku do schematu OND+DEX. Przewaga NEPA+DEX nad OND+DEX obserwowana jest zarówno w fazie ostrej późnej, jak również w obu fazach analizowanych łącznie. [1]

Terapia obejmująca netupitant i palonosetron w skojarzeniu z deksametazonem jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała ponadto brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy NEPA+DEX porównanym z APR+OND+DEX oraz z OND+DEX odnośnie do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. [1]

Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w punktach końcowych ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej, dla porównania schematu NEPA+DEX ze schematami OND+DEX oraz APR+OND+DEX zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-użyteczności, w celu zobrazowania wpływu tych różnic na wyniki końcowe analizy ekonomicznej.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji, dany poniższą formułą:

$$ICUR = \frac{Koszt_I - Koszt_K}{QALY_I - QALY_K},$$

gdzie:

- I – oceniana interwencja,
- K – komparator,
- $QALY_A$ – liczba QALY uzyskana w przypadku zastosowania technologii A .

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

W analizie kosztów-użyteczności zostaje wyznaczona cena progowa, rozumiana jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora będzie równy wysokości przyjętego progu opłacalności.

Dodatkowo, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z ondansetronem, wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, *cost-utility ratio*) dla obu terapii:

$$CUR = \frac{Koszt}{QALY}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeśli CUR wyznaczony dla tego leku przyjmie wartość nie większą niż CUR komparatora.

Cena progowa oparta na współczynnikach kosztów-użyteczności oznacza cenę zbytu netto ocenianej technologii, przy której CUR ocenianej interwencji nie jest wyższy od żadnego ze współczynników wyznaczonych dla komparatorów.

2.2. Struktura modelu

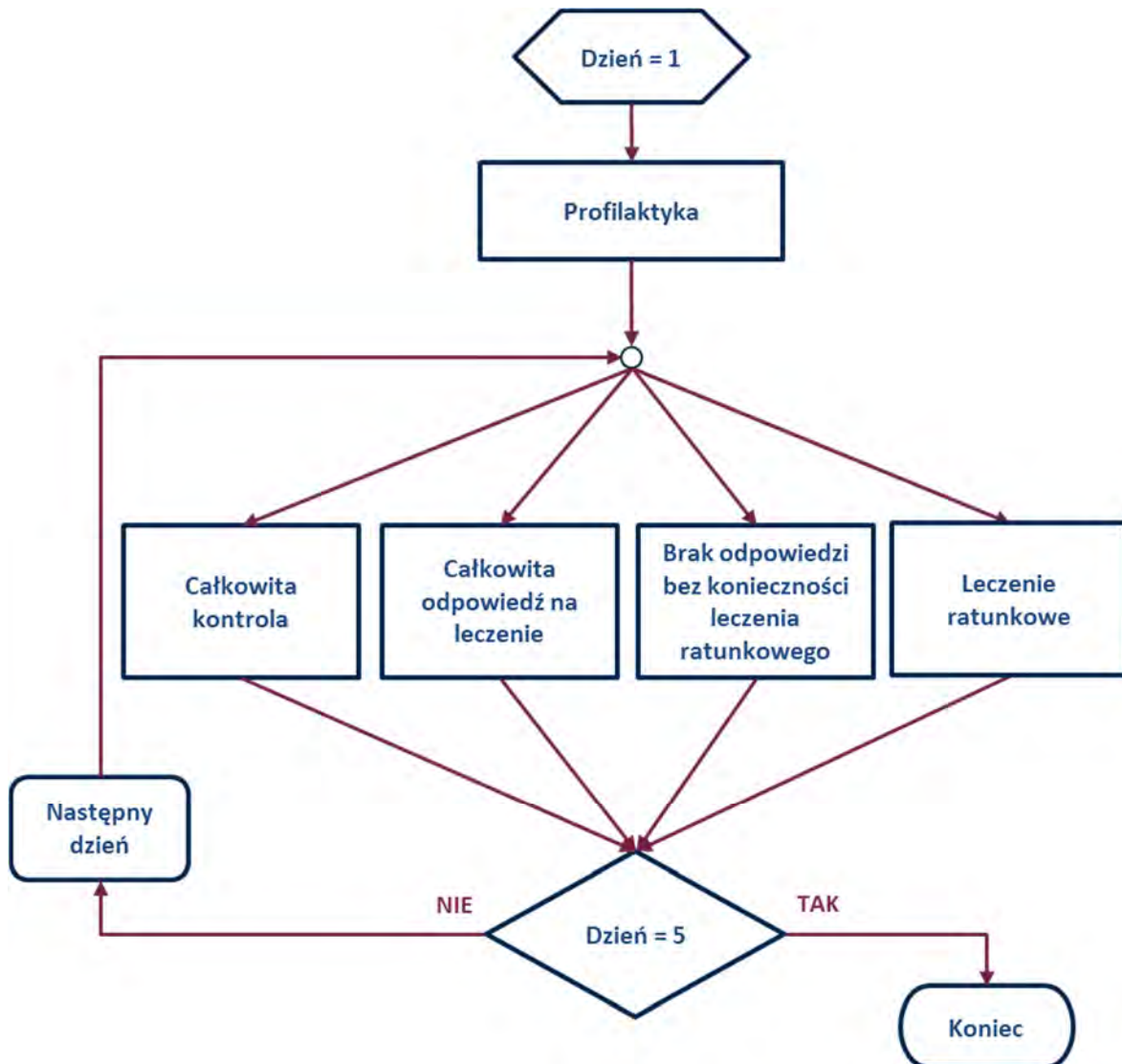
Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o matematyczny model kohortowy, który schematem swego działania zbliżony jest do drzewa decyzyjnego. Do modelu zostaje wprowadzona wybrana liczba pacjentów, którym przypisuje się koszty profilaktyki przeciwwymiotnej. Następnie w kolejnych cyklach, w okresie od 1 do 5 doby, pacjenci zostają podzieleni na cztery grupy odpowiadające stanom:

- **całkowita kontrola (CK)**, zdefiniowana jako brak wymiotów i co najwyżej łagodne nudności,
- **całkowita odpowiedź na leczenie (CO)**, zdefiniowana jako brak wymiotów i nudności większe od łagodnych,
- **brak odpowiedzi bez konieczności leczenia ratunkowego (BO)**, zdefiniowane jako niepowodzenie terapii (brak CK lub CO), nie wymagające leczenia ratunkowego,
- **leczenie ratunkowe (LR)**.

Podział kohorty jest dokonywany niezależnie dla każdego kolejnego cyklu – pacjent w kolejnym cyklu może znaleźć się w jednym z 4 stanów bez względu na to w jakim stanie znajdował się w cyklu bieżącym.

Każdemu ze stanów przypisano odpowiednią użyteczność oraz koszty. Schemat modelu zamieszczono poniżej (Rysunek 1), natomiast szczegółowa charakterystyka znajduje się w rozdziale 4.

Rysunek 1.
Schemat modelu



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci dorośli wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę (CIS) w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m².

2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność NEPA w skojarzeniu z deksametazonem oceniono w porównaniu z:

- ondansetronem w skojarzeniu z deksametazonem – w populacji stosującej cisplatynę w dawce nie niższej niż 50 mg/m²,

- schematem trójlekowym obejmującym aprepitant, ondansetron i deksametazon – w populacji stosującej cisplatinę w dawce wyższej niż 70 mg/m².

W tabeli poniżej zestawiono schematy dawkowania porównywanych interwencji określone w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych.

Tabela 5.
Schematy dawkowania porównywanych interwencji – na podstawie charakterystyk produktów leczniczych

Schemat	Lek	Dzień CTH	Kontynuacja	Źródło
NEPA+DEX	NEPA	NETU p.o. 300 mg + PALO p.o. 0,5 mg	ND	ChPL Akynzeo [11]
	DEX	p.o. 12 mg	p.o. 8 mg w dniach 2.-4.	ChPL Akynzeo [11]
APR+OND+DEX	APR	p.o. 125 mg	p.o. 80 mg w dniach 2.-3.	ChPL Emend [23]
	OND	Standardowa dawka antagonisty receptora 5-HT ₃	ND	ChPL Emend [23]
	DEX	p.o. 12 mg	p.o. 8 mg w dniach 2.-4.	ChPL Emend [23]
OND+DEX	OND	p.o. 16-24 mg i.v. 8-32 mg p.r. 16 mg	p.o 16 mg do 5 dni p.r. 16 mg do 5 dni	ChPL Atossa [14], ChPL Ondansetron Accord [22], ChPL Ondansetron Bluefish [15], ChPL Ondansetron Kabi [16], ChPL Setronon [17], ChPL Zofran [18, 20, 21], ChPL Zofran Zydis [19]
	DEX	p.o. 12-20 mg	bd	ChPL Atossa [14], ChPL Ondansetron Kabi [16], ChPL Zofran [20]

Ze względu na brak jednoznacznego określenia dawkowania ondansetronu oraz brak danych odnośnie kontynuacji stosowania deksametazonu w skojarzeniu z ondansetronem, powyższe informacje uzupełniono bazując w głównej mierze na wynikach badania ankietowego. Schematy dawkowania poszczególnych interwencji przyjęte w obliczeniach opisano szczegółowo w rozdz. 3.4.

2.5. Perspektywa analizy

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w pięciodniowym horyzoncie czasowym, licząc od dnia podania dawki profilaktycznej przed rozpoczęciem chemioterapii. Horyzont czasowy ustalono na podstawie okresu obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej. Założony horyzont

czasowy pozwala na ocenę wyników dotyczących zarówno fazy ostrej (pierwsza doba po podaniu leku), jak i późnej (2-5 doby).

Zawężenie horyzontu czasowego analizy do pięciu dni jest podejściem konserwatywnym. W analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1] w odniesieniu do wymiotów ostrych i późnych zaobserwowano przewagę schematu NEPA+DEX nad OND+DEX oraz porównywalną bądź wyższą skuteczność ocenianej interwencji względem APR+OND+DEX. Ponadto nie odnaleziono danych dotyczących efektywności porównywanych interwencji w odniesieniu do wymiotów przedłużonych (tj. przybierających formę przetrwałą i utrzymujących się nawet przez kilkanaście dni), w związku z czym w przypadku uwzględnienia horyzontu czasowego dłuższego niż 5-dniowy, efektywność porównywanych interwencji należało by ekstrapolować w oparciu o dostępne dane, co oznacza przyjęcie założenia zachowującego przewagę ocenianej interwencji względem komparatorów.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność porównywanych interwencji oszacowano w oparciu o wyniki analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1]. W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- całkowita odpowiedź na leczenie,
- całkowita kontrola nudności i wymiotów,
- brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego.

Szczegółowy opis danych źródłowych oraz sposobu kalkulacji skuteczności każdej z porównywanych interwencji zamieszczono w rozdz. 3.2.

Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oszacowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. C.1.2), natomiast szczegółowy opis danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 3.3.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie źródeł danych dotyczących efektów zdrowotnych zastosowanych w analizie.

Tabela 6.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Całkowita odpowiedź na leczenie	Analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2016 [1]
Całkowita kontrola nudności i wymiotów	Analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2016 [1]
Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego	Analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2016 [1]

Kategoria	Źródło danych
Użyteczności stanów zdrowia	Doniesienia naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego – rozdz. B.1.2.

2.8. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów związane z zastosowaniem analizowanych preparatów u dorosłych pacjentów przyjmujących chemioterapię przeciwnowotworową o silnym lub umiarkowanym działaniu wymiotnym oraz koszt leczenia ratunkowego (w przypadku niepowodzenia terapii). W analizie nie uwzględniono kosztu podania leków przeciwwymiotnych w profilaktyce, ponieważ koszty te związane są z podaniem chemioterapii (hospitalizacja na oddziale onkologicznym związana z podaniem chemioterapii). Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i kosztów pośrednich z perspektywy społecznej. Te kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie wpływa na rezultaty analizy ekonomicznej. Przyjęte w analizie schematy postępowania dotyczące zarówno profilaktyki przeciwwymiotnej, jak i postępowania w przypadku braku odpowiedzi na leczenie opisano dokładnie w rozdz. 3.4.

W ramach analizy wyszczególniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków stosowanych w profilaktyce przeciwwymiotnej fazy ostrej i późnej,
- koszty związane z niepowodzeniem leczenia:
 - koszty leków,
 - koszty porad ambulatoryjnych,
 - koszty hospitalizacji.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w niniejszej analizie podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków – profilaktyka przeciwwymiotna	Informacje uzyskane od Podmiotu Odpowiedzialnego, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. [33] Portal Ikar pro [34]
Koszty związane z niepowodzeniem leczenia	Koszty leków Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. [33] Portal Medycyna Praktyczna [35] Portal Ikar pro [34]
	Koszty porad ambulatoryjnych Zarządzenia Prezesa NFZ [36, 37] Informator o umowach NFZ [38]
	Koszty hospitalizacji Zarządzenia Prezesa NFZ [36, 37] Informator o umowach NFZ [38]

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

W modelu nie dyskontowano kosztów ani wyników zdrowotnych (QALY) ze względu na krótki horyzont czasowy (5 dni). Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [39], dyskontowanie powinno być uwzględnione w przypadku analiz ekonomicznych o horyzoncie czasowym dłuższym niż rok.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 125 955 zł. [40]

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

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono

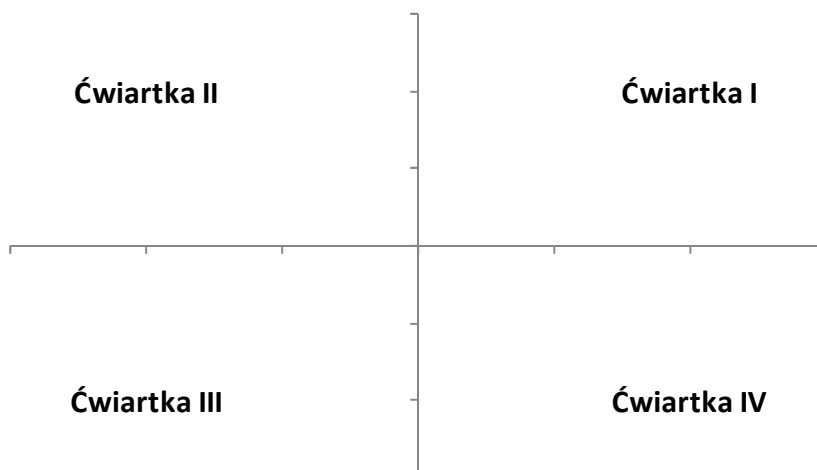
probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (125 955 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu). Na rysunku poniżej przedstawiono przyjętą w niniejszym dokumencie numerację ćwiartek płaszczyzny opłacalności (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Numeracja ćwiartek układu współrzędnych



Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (przy czym nie zawsze można było je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ilorazu szans przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków, proporcji oraz użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia u pacjentów leczonych NEPA przyjęto rozkład Dirichleta, który wykorzystuje się w przypadku, gdy należy wygenerować skończenie wymiarowy wektor dodatnich liczb sumujących się do 1; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta, za jego pomocą można modelować rozkład prawdopodobieństwa wystąpienia w ustalonym momencie rozłącznych zdarzeń, jak ma to miejsce w modelu skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- efektywności porównywanych interwencji,
- dawkowania i kosztów leków,
- postępowania w profilaktyce fazy późnej,
- postępowania w przypadku niepowodzenia leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 7.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Zgodnie z definicją problemu zdrowotnego populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce większej lub równej 50 mg/m².

Nie dysponowano danymi pozwalającymi zróżnicować efektywność ocenianych interwencji w zależności od cech populacji. Ponadto – z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy – w modelu nie uwzględniono zgonów pacjentów, w związku z czym takie cechy modelowanej populacji, jak wyjściowy wiek lub odsetek kobiet, nie mają znaczenia w obliczeniach. Szczegółowa charakterystyka populacji, na podstawie której oszacowano skuteczność ocenianych interwencji, została przedstawiona w analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1].

3.2. Efektywność interwencji

W celu oceny efektywności poszczególnych terapii oszacowano prawdopodobieństwa wystąpienia stanów uwzględnionych w modelu (z podziałem na kolejne doby od podania chemioterapii) oraz skorzystano z ilorazów szans stanowiących rezultat analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1].

W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1] raportowano dane dotyczące liczby pacjentów otrzymujących porównywane interwencje, u których zaobserwowano następujące zdarzenia:

- całkowita odpowiedź na leczenie (brak wymiotów i konieczności zastosowania leczenia ratunkowego),
- całkowita kontrola (brak wymiotów i konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz co najwyżej łagodne nudności),
- brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego.

Wyżej wymienione punkty końcowe raportowano w odniesieniu do fazy ostrej (0-24 h po podaniu CTH), fazy późnej (24-120 h po podaniu CTH) lub obu faz łącznie (0-120 h po podaniu CTH). Na potrzeby modelowania przyjęto założenie, że skuteczność analizowanych interwencji w poszczególnych dobach w okresie od 2 do 5 doby po CTH kształtuje się na takim samym poziomie, jak skuteczność odpowiadająca fazie późnej. Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano scenariusze, w których oszacowano efektywność w dobach 1-5 na poziomie skuteczności obu faz (ostrej i późnej) łącznie.

Punkty końcowe w badaniach źródłowych zdefiniowano w taki sposób, że zdarzenie całkowita kontrola zawiera się w zdarzeniu całkowita odpowiedź. Prawdopodobieństwa rozłącznych zdarzeń odpowiadających stanom opisanym w rozdz. 2.2 obliczono na podstawie danych raportowanych w analizie klinicznej przyjmując zależności zestawione w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Sposób kalkulacji wystąpienia poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu

Parametr	Liczba wystąpień (liczba pacjentów = n)
Punkty końcowe analizy klinicznej	
Całkowita kontrola nudności i wymiotów	x
Całkowita odpowiedź na leczenie	y
Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego	z
Stany modelu	
Całkowita kontrola (CK)	x
Całkowita odpowiedź na leczenie (CO)	y-x
Brak odpowiedzi bez konieczności leczenia ratunkowego (BO)	z-y
Leczenie ratunkowe (LR)	n-z

Bazowe prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia (stanowiące wartości referencyjne, na podstawie których wyznaczono odpowiednie prawdopodobieństwa dla analizowanych interwencji) oparto na danych dla NEPA. Rozkłady prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów w kolejnych dniach dla komparatorów obliczono korygując bazowy rozkład prawdopodobieństwa o odpowiedni iloraz szans, oszacowany w oparciu o rozkłady na stany dla NEPA i komparatorów wyznaczone w sposób opisany powyżej. Wyznaczenie ilorazów szans nie jest konieczne z punktu widzenia analizy deterministycznej; jest natomiast niezbędne w przypadku modelowania w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (w której wartości parametrów podlegają losowaniu w sposób niezależny od siebie) do zachowania jakościowej zależności między skutecznością NEPA a komparatorami, określonej w tym przypadku przez ilorazy szans.

W wyniku skorygowania każdego ze stanów przez odpowiadający iloraz szans suma prawdopodobieństw wszystkich stanów mogła być różna od 1. Błąd ten jest konsekwencją struktury modelu, w którym każdemu z rozważanych stanów przypisane zostały niezerowe koszty oraz niezerowe wartości użyteczności. Wybranie w sposób arbitralny jednego stanu zdrowia i uzależnienie prawdopodobieństwa jego wystąpienia od prawdopodobieństw pozostałych stanów pociąga za sobą obarczenie błędem estymacji tylko tego jednego stanu. W związku z powyższym, aby zniwelować błąd powstały przez przekształcenie prawdopodobieństw przez ilorazy szans, zdecydowano się na normalizację otrzymanych prawdopodobieństw zgodnie z poniższym wzorem:

$$\hat{p}_i = \frac{p_i}{\sum_k p_k}$$

gdzie:

- \hat{p}_i - prawdopodobieństwo wystąpienia i -tego stanu po normalizacji,
- p_i - prawdopodobieństwo wystąpienia i -tego stanu po przekształceniu przez OR.

W ten sposób różnica między sumą prawdopodobieństw wszystkich stanów a wartością 1 jest rozłożona równomiernie na wszystkie wartości prawdopodobieństw, zatem żaden ze stanów nie zostaje wyróżniony.

3.2.1. Porównanie NEPA vs APR+OND

Do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1] włączono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio skuteczność NEPA względem APR+OND (Hesketh 2014 [41]). Dane te zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 9). Dla punktu końcowego: *brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego* opublikowano dane dotyczące wyłącznie obu faz łącznie. Z tego powodu przyjęto założenie, że odsetki pacjentów nie wymagających leczenia ratunkowego w fazie ostrej oraz fazie późnej kształtują się na takim samym poziomie, jak dany odsetek pacjentów bez względu na fazę.

Tabela 9.
Dane dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego NEPA vs APR+OND w populacji HEC CIS – analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2016 [1]

Okres obserwacji [h]	NEPA	NEPA vs APR+OND
	n/N (%)	OR [95% CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie		
0–24	133/135 (99%)	3,67 [0,75; 17,98]
25–120	122/135 (90%)	1,18 [0,54; 2,59]
0–120	121/135 (90%)	1,34 [0,64; 2,82]
Całkowita kontrola nudności i wymiotów		
0–24	131/135 (97%)	3,82 [1,22; 11,93]
25–120	114/135 (84%)	1,18 [0,62; 2,25]
0–120	112/135 (83%)	1,34 [0,73; 2,47]
Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego		
0–24	bd	bd
25–120	bd	bd
0–120	133/135 (99%)	1,52 [0,25; 9,26]

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej przeprowadzono analizę w podgrupach odnośnie do dawki cisplatyny (CIS <70 mg/m² oraz CIS ≥70 mg/m²), na podstawie niepublikowanych danych otrzymanych od Zamawiającego dotyczących całkowitej odpowiedzi na leczenie (Tabela 10).

Tabela 10.

Dane dotyczące skuteczności (całkowita odpowiedź na leczenie) dla porównania bezpośredniego NEPA vs APR+OND w populacji HEC CIS ≥ 70 mg/m² – analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2016 [1] [DANE POUFNE]

Okres obserwacji [h]	NEPA	NEPA vs APR+OND
	n/N (%)	OR [95% CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie		
0–24	██████████	██████████
25–120	██████████	██████████
0–120	██████████	██████████

Punkty końcowe analizy klinicznej: *całkowita odpowiedź na leczenie* oraz *całkowita kontrola nudności i wymiotów* są ze sobą ściśle powiązane, ze względu na definicje postawione w taki sposób, że to pierwsze zdarzenie zawiera w sobie drugie. Z tego powodu uwzględnienie w analizie rezultatów uzyskanych dla subpopulacji HEC otrzymującej CIS w dawce ≥ 70 mg/m² dotyczących wyłącznie jednego z tych dwóch punktów końcowych wiąże się z dużą niepewnością otrzymanych wyników analizy. Jednocześnie wyniki w tej subpopulacji można uznać za spójne z wynikami uzyskanymi w całej populacji chorych. Z tego względu w niniejszej analizie nie uwzględniono w obliczeniach dotyczących rozkładu kohorty leczonej NEPA na poszczególne stany rezultatów dla subpopulacji otrzymującej CIS w dawce ≥ 70 mg/m². Dla porównania NEPA vs APR+OND w scenariuszu głównych wykorzystano w obliczeniach ilorazy szans dla całej populacji włączonej do badania Hesketh 2014, natomiast w ramach analizy wrażliwości (wariant E-1) uwzględniono rezultaty dla podgrupy otrzymującej dawkę CIS ≥ 70 mg/m².

W scenariuszu głównym analizy obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że skuteczność interwencji w poszczególnych dobach w zakresie od 2 do 5 kształtuje się na takim samym poziomie, jak wskazują rezultaty analizy klinicznej dotyczące fazy późnej. Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano scenariusz (wariant E-2), w którym skuteczność porównywanych interwencji w kolejnych dobach oszacowano na podstawie rezultatów dla obu faz łącznie.

W tabeli poniżej (Tabela 11) zaprezentowano rezultaty obliczeń uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy dotyczących bazowego prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia.

Tabela 11.

Bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia – porównanie NEPA vs APR+OND

Doba	NEPA			
	CK	CO	BO	LR
Analiza podstawowa				
1	97,0%	1,5%	0,0%	1,5%
2–5	84,4%	5,9%	8,1%	1,5%

Doba	NEPA			
	CK	CO	BO	LR
Analiza wrażliwości (wariant E-2)				
1-5	83,0%	6,7%	8,9%	1,5%

Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono rozkład na stany dla terapii APR+OND (Tabela 12) oraz odpowiednie ilorazy szans dla porównania NEPA vs APR+OND (Tabela 13) uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy opisanych powyżej.

Tabela 12.
Rozkład na stany w ramieniu APR+OND – porównanie NEPA vs APR+OND

Doba	APR+OND			
	CK	CO	BO	LR
Analiza podstawowa				
1	89,60%	5,20%	3,00%	2,20%
2-5	82,10%	6,70%	8,90%	2,20%
Analiza wrażliwości (wariant E-1)				
1	■	■	■	■
2-5	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant E-2)				
1-5	78,4%	8,2%	11,2%	2,2%

Tabela 13.
Ilorazy szans dla porównania NEPA vs APR+OND

Doba	CK		CO		BO		LR	
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE
Analiza podstawowa								
1	3,82	0,58	0,27	0,81	0,00	0,00	0,66	0,92
2-5	1,18	0,33	0,88	0,50	0,90	0,44	0,66	0,92
Analiza wrażliwości (wariant E-1)								
1	■	■	■	■	■	■	■	■
2-5	■	■	■	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant E-2)								
1-5	1,34	0,31	0,80	0,47	0,77	0,41	0,66	0,92

Ze względu na zerową wartość prawdopodobieństwa wystąpienia stanu BO dla ramienia NEPA w 1. dobie po podaniu CTH odpowiedni iloraz szans dla porównania NEPA vs APR+OND również wynosi zero, mimo niezerowej wartości prawdopodobieństwa wystąpienia tego stanu w przypadku terapii

komparatorem (por. Tabela 11 i Tabela 12). Z tego powodu w ramach przeprowadzonych symulacji prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego zdarzenia w ramieniu APR+OND modelowano bez udziału ilorazu szans, przyjmując w to miejsce oszacowaną wcześniej wartość.

3.2.2. Porównanie NEPA vs OND

Porównania NEPA względem OND dokonano w sposób pośredni, z wykorzystaniem 1 badania RCT porównującego bezpośrednio skuteczność NEPA względem APR+OND (Hesketh 2014 [41]) oraz 6 badań RCT porównujących OND z APR+OND (szczegóły w analizie klinicznej [1]). W ramach niniejszej analizy przeprowadzono obliczenia bazując na wynikach badania Hesketh 2014 oraz ilorazach szans będących rezultatem analizy pośredniej NEPA vs OND. Dane te zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 14). Dla punktu końcowego: *brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego* opublikowano dane dotyczące wyłącznie obu faz łącznie. Z tego powodu przyjęto założenie, że odsetki pacjentów nie wymagających leczenia ratunkowego w fazie ostrej oraz fazie późnej kształtują się na takim samym poziomie, jak dany odsetek pacjentów bez względu na fazę.

Tabela 14.

Dane dotyczące skuteczności dla porównania porównania pośredniego NEPA vs OND w populacji HEC CIS – analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2016 [1]

Okres obserwacji [h]	NEPA	NEPA vs OND
	n/N (%)	OR [95% CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie		
0–24	133/135 (99%)	7,65 [1,53; 38,10]
25–120	122/135 (90%)	2,62 [1,17; 5,87]
0–120	121/135 (90%)	2,85 [1,33; 6,12]
Całkowita kontrola nudności i wymiotów		
0–24	131/135 (97%)	7,64 [2,37; 24,65]
25–120	114/135 (84%)	2,46 [1,24; 4,87]
0–120	112/135 (83%)	2,53 [1,33; 4,81]
Brak konieczności stosowania RM		
0–24	bd	ND
25–120	bd	ND
0–120	133/135 (99%)	2,58 [0,42; 15,90]

Na podstawie zaprezentowanych powyżej danych wyznaczono bazowy rozkład na stany w poszczególnych dobach (zgodnie z metodyką opisaną we wcześniejszej części dokumentu – por. rozdz. 3.2) odpowiadający terapii NEPA. W scenariuszu głównym analizy obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że skuteczność interwencji w poszczególnych dobach w zakresie od 2 do 5 kształtuje się na takim samym poziomie, jak wskazują rezultaty analizy klinicznej dotyczące fazy późnej. Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano scenariusz (wariant E-2), w którym skuteczność

porównywanych interwencji w kolejnych dobach (od 1 do 5) oszacowano na podstawie rezultatów dla obu faz łącznie. Rezultaty obliczeń uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia – porównanie NEPA vs OND

Doba	NEPA			
	CK	CO	BO	LR
Analiza podstawowa				
1	97,0%	1,5%	0,0%	1,5%
2-5	84,4%	5,9%	8,1%	1,5%
Analiza wrażliwości (wariant E-2)				
1-5	83,0%	6,7%	8,9%	1,5%

W analogiczny sposób wyznaczono rozkłady na stany dla terapii OND (Tabela 16), które następnie wykorzystano w celu oszacowania ilorazów szans dla porównania NEPA vs OND (Tabela 17).

Tabela 16.
Rozkład na stany w ramieniu OND – porównanie NEPA vs OND

Doba	OND			
	CK	CO	BO	LR
Analiza podstawowa				
1	81,1%	8,6%	6,6%	3,7%
2-5	68,8%	9,4%	18,1%	3,7%
Analiza wrażliwości (wariant E-2)				
1-5	65,8%	9,4%	21,1%	3,7%

Tabela 17.
Ilorazy szans dla porównania NEPA vs OND

Doba	CK		CO		BO		LR	
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE
Analiza podstawowa								
1	7,64	0,60	0,16	3,64	0,00	0,00	0,39	0,93
2-5	2,46	0,35	0,61	3,45	0,40	2,62	0,39	0,93
Analiza wrażliwości (wariant E-2)								
1-5	2,53	0,33	0,69	3,45	0,37	2,47	0,39	0,93

Ze względu na zerową wartość prawdopodobieństwa wystąpienia stanu BO dla ramienia NEPA w 1. dobie po podaniu CTH odpowiedni iloraz szans dla porównania NEPA vs OND również wynosi zero,

mimo niezerowej wartości prawdopodobieństwa wystąpienia tego stanu w przypadku terapii OND (por. Tabela 15 i Tabela 16). Z tego powodu w ramach przeprowadzonych symulacji prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego zdarzenia w ramieniu OND modelowano bez udziału ilorazu szans, przyjmując w to miejsce oszacowaną wcześniej wartość.

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla modelowanego przebiegu choroby. W ramach przeprowadzonego przeszukania poszukiwano danych dotyczących jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy służących do oceny ogólnej jakości życia (EQ-5D, SF-36, SF-6D) oraz za pomocą bezpośrednich metod pomiaru (SG – ang. *standard gamble*, TTO – ang. *time trade off*, HUI – ang. *health utility index*, VAS – ang. *visual analogue scale*). Szczegółowy opis przeszukania zamieszczono w aneksie (C.1.2).

W ramach analizy wyodrębniono badania, w których ocenie poddane zostały szczegółowe stany chorobowe związane z występowaniem nudności i wymiotów towarzyszących chemioterapii (Borjesön 1997 [42], Franic 2003 [43], Grunberg 2002 [44], Grunberg 1996 [45] oraz Sun 2005 [46]). Finalnie w analizie podstawowej zastosowano dane z badania Sun 2005 ze względu na fakt, iż uwzględnione w nim stany zdrowia najwierniej odzwierciedlały stany zdrowia zdefiniowane w niniejszej analizie.

Do badania Sun 2005 włączono 70 kobiet w trakcie chemioterapii nowo zdiagnozowanego raka lub nawrotu z pierwotnym rakiem jajowodu lub otrzewnej, które zgłosiły się do Kliniki Ginekologii Onkologicznej pomiędzy grudniem 2001 a majem 2004. Pacjentki dokonały oceny poszczególnych stanów zdrowia za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*). Użyteczności zostały przypisane dla 5-dniowych cykli przyjmowania chemioterapii, ze względu na nasilenie nudności i wymiotów, z rozróżnieniem pierwszego oraz kolejnych dni po chemioterapii. Ze względu na dużą zbieżność stanów zdrowia ze stanami w modelu badanie zostało wykorzystane w analizie. W tabeli poniżej (Tabela 18) przedstawiono użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Sun 2005.

Tabela 18.
Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Sun 2005

Stany	Wartości użyteczności
Dni 1-5 nudności i wymioty małe do brak nudności i wymiotów	0,92
Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, brak wymiotów	0,40
Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty	0,20
Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności, brak ciężkich wymiotów	0,20
Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty	0,15
Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 ciężkie nudności, brak ciężkich wymiotów	0,20

Stany	Wartości użyteczności
Zgon	0,03

Na podstawie powyższych wartości oszacowano użyteczności odpowiadające poszczególnym stanom zdrowia uwzględnionym w analizie. Ze względu na strukturę modelu, która nie daje możliwości kontrolowania szczegółowego przebiegu choroby u pojedynczego pacjenta, należało obliczyć użyteczności stanów zdrowia niezależne od dnia. W tym celu poszczególnym stanom zdrowia opisanym w publikacji Sun 2005 przyporządkowano najbardziej zbliżone stany zdefiniowane na potrzeby modelu, a następnie obliczono średnią wartość użyteczności związanych z każdym stanem modelu. Przyjęto przy tym, że do stanów BO oraz LR przypisana jest ta sama użyteczność. W publikacji Sun 2005 raportowano także użyteczność dla zgonu, stąd otrzymane średnie wyniki przeskalowano w taki sposób, aby stanowił zgon odpowiadała zerowa wartość użyteczności. Do skalowania zastosowano następujące przekształcenie:

$$u_a = \frac{u_b - 0,03}{1 - 0,03},$$

gdzie:

u_a – użyteczność stanu zdrowia zastosowana w analizie,

u_b – użyteczność stanu zdrowia raportowana w badaniu Sun 2005.

Rezultaty oszacowań zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

Tabela 19.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu

Stan w modelu	Stan w badaniu Sun 2005	Wartość użyteczności	
		Średnia	Wartość uwzględniona w analizie ^a
Całkowita kontrola	Dni 1-5 - nudności i wymioty małe do brak	0,920	0,918
Całkowita odpowiedź na leczenie	Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, brak wymiotów	0,400	0,381
Brak odpowiedzi bez konieczności leczenia ratunkowego; leczenie ratunkowe	Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty / Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności, brak ciężkich wymiotów / Dzień 1 nudności i wymioty, dni 2-5 umiarkowane nudności, ciężkie wymioty / Dzień 1 całkowita kontrola, dni 2-5 ciężkie nudności, brak ciężkich wymiotów	0,188	0,162

a) Wartości średnie przeskalowano w celu zachowania wartości użyteczności zgonu wynoszącej 0

W ramach analizy wrażliwości (wariant U-1), w celu oceny wpływu niepewności wartości użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono obliczenia dla wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, oszacowanych na podstawie wyników badania Grunberg 1996. Wyników pozostałych badań oceniających jakość życia u pacjentów z CINV nie wzięto pod uwagę ze względu

na brak możliwości ich przełożenia na wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

W publikacji Grunberg 1996 opisane zostało badanie użyteczności stanów zdrowia dokonane przez 30 pacjentów (8 mężczyzn i 22 kobiety) za pomocą metody VAS. Chorzy przyjmowali drugi lub późniejszy cykl chemioterapii. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu składał się z dwóch części. W pierwszej z nich badani oceniali stan zdrowia podczas chemioterapii bez nudności i wymiotów. Druga część badania dotyczyła oceny stanu zdrowia podczas chemioterapii z 3 epizodami wymiotów i nudnościami występującymi przez 3 dni od momentu podania chemioterapeutyków.

Poniżej przedstawiono dane z badań uwzględnionych w ramach analizy wrażliwości wraz z wartościami uwzględnionymi w analizie wrażliwości.

Tabela 20.
Użyteczności stanów zdrowia – wartości zastosowane w analizie wrażliwości (wariant U-1)

Publikacja	Stan w modelu	Stan w badaniu	Wartości użyteczności
Grunberg 1996 [45]	Całkowita kontrola; całkowita odpowiedź na leczenie	Chemioterapia bez CINV	0,79
	Brak odpowiedzi bez konieczności leczenia ratunkowego; leczenie ratunkowe	Chemioterapia z CINV	0,27

3.4. Schematy profilaktyki i leczenia

W celu określenia schematów postępowania w profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią przeanalizowano zalecenia dotyczące zasad postępowania w chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym, zalecenia dotyczące dawkowania poszczególnych substancji czynnych oraz obowiązujące charakterystyki produktów leczniczych. Z uwagi na fakt, że postępowanie oraz sposób dawkowania nie były jednoznacznie określone, na zlecenie Zamawiającego przeprowadzono badanie ankietowe wśród lekarzy onkologów, opisane szczegółowo w aneksie (Aneks B). W analizie uwzględniono leki przeciwwymiotne podawane w profilaktyce ostrych oraz opóźnionych nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią, a także postępowanie w przypadku braku odpowiedzi na profilaktykę przeciwwymiotną.

3.4.1. Profilaktyka przeciwwymiotna

Do kosztów profilaktyki włączono koszt substancji czynnych zapobiegających nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią zaaplikowanych pacjentowi w dniu podania chemioterapii oraz przepisanych w celu samodzielnego stosowania przez pacjenta w profilaktyce fazy późnej (do 5 doby po chemioterapii). Koszty jednostkowe leków wymienionych w niniejszym rozdziale zestawiono w dalszej części dokumentu (rozd. 3.5.1).

3.4.1.1. Postępowanie w dniu podania chemioterapii

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych zawierających cisplatynę [47–53], substancję tę należy podawać w infuzji dożylniej trwającej przez 6 do 8 godzin. Ponadto konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia w czasie od 2 do 12 godzin przed podaniem i przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Należy zatem przyjąć, że podanie chemioterapii będzie się odbywać w ramach hospitalizacji. Z tego względu przyjęto założenie, że aprepitant, netupitant/palonosetron oraz ondansetron będą refundowane w ramach katalogu chemioterapii. Koszt deksametazonu zawarty jest w koszcie hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii (por. rozdz. 3.5.2), dlatego nie stanowi on dodatkowego kosztu w niniejszej analizie.

Poniżej w formie tabelarycznej podsumowano przyjęte sposoby finansowania komparatorów (Tabela 21).

Tabela 21.
Sposób finansowania aprepitantu i ondansetronu – profilaktyka fazy ostrej

Ramię	Substancja czynna	Droga podania	Finansowanie
NEPA	netupitant/palonosetron	doustnie	katalog chemioterapii
OND	ondansetron	doustnie	katalog chemioterapii
	ondansetron	dożylnie	katalog chemioterapii
APR+OND	aprepitant	doustnie	katalog chemioterapii
	ondansetron	doustnie	katalog chemioterapii
	ondansetron	dożylnie	katalog chemioterapii

Dawkowanie netupiantu i palonosetronu przyjęto na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Akynzeo® [11].

Schemat dawkowania aprepitantu przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Emend® [23].

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie problemu decyzyjnego Niemczyk-Szechowska 2016 [54] schemat dawkowania ondansetronu nie jest jednoznacznie określony w obowiązujących charakterystykach produktów leczniczych. W dniu podania CTH ondansetron można podać dożylnie (8–32 mg), doustnie (16–24 mg) lub doodbytniczo (16 mg). W niniejszej analizie nie uwzględniono formy doodbytniczej, z uwagi na przyjęte założenie, że podanie chemioterapii (a więc i leków przeciwwymiotnych) ma miejsce w ramach hospitalizacji, a zatem leki przeciwwymiotne będą refundowane w ramach katalogu chemioterapii, w którym nie figuruje ondansetron w formie doodbytniczej.

Dawkowanie ondansetronu ustalono na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów (por. Aneks B). Ze względu na różnicę w kosztach ondansetronu w formie doustnej oraz w

formie dożylniej, istotnym parametrem modelu jest odsetek pacjentów stosujących każdą z tych form podania. Zarówno w przypadku ondansetronu podawanego bez aprepitantu (ramię OND), jak i w schemacie trójlekowym (ramię APR+OND), proporcję tę ustalono w oparciu o dane sprzedażowe ondansetronu (sprzedaż w ramach katalogu chemioterapii – por. rozdz. 3.5.2). Dodatkowo w jednokierunkowej analizie wrażliwości rozważano scenariusze, w których dawkowanie ondansetronu przyjęto na poziomie 8 mg i.v. (wariant PA-1a) oraz 24 mg p.o. (wariant PA-1b), co odpowiada najniższemu i najwyższemu kosztowi OND podawanego przed CTH.

Poniżej w formie tabelarycznej podsumowano przyjęte schematy dawkowania ocenianej interwencji oraz komparatorów (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22.
Schemat dawkowania NEPA oraz APR – profilaktyka fazy ostrej

Ramię	Substancja czynna	Droga podania	Dawka
NEPA	netupitant + palonosetron	doustnie	300 mg + 0,5 mg
APR+OND	aprepitant	doustnie	125 mg

Tabela 23.
Schemat dawkowania ondansetronu – profilaktyka fazy ostrej

Scenariusz	Parametr	Droga podania OND	
		doustnie	dożylnie
Analiza podstawowa	Dawka OND	██████	██████
	Odsetek stosujących pacjentów	██████	██████
Wariant PA-1a	Dawka OND	-	8 mg
	Odsetek stosujących pacjentów	0%	100%
Wariant PA-1b	Dawka OND	24 mg	-
	Odsetek stosujących pacjentów	100%	0%

Prezentowane liczby to wartości średnie (SE).

3.4.1.2. Profilaktyka fazy późnej

W ramach profilaktyki fazy późnej uwzględniono możliwość podania deksametazonu oraz ondansetronu. W niniejszej analizie przyjęto założenie, że leki te przepisywane są pacjentowi na receptę (refundowane w ramach wykazu otwartego).

W przypadku modelowania ramienia APR+OND uwzględniono również kontynuację podawania APR (w dobie 2 i 3) w dawce 80 mg p.o., zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Emend [23], przy czym przyjęto, że APR zostaje pacjentowi wydany w momencie wypisu ze szpitala (zgodnie z § 6 ust. 11 Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ [37]), a zatem jest refundowany w ramach

catalogu chemioterapii (Tabela 24). Takie założenie wynika z faktu, że refundowane są wyłącznie opakowania preparatu Emend zawierające 1 kaps. 125 mg i 2 kaps. 80 mg.

Tabela 24.
Schemat dawkowania aprepitantu – profilaktyka fazy późnej

Ramię	Substancja czynna	Droga podania	Dawka (w 2-3 dobie po CTH)	Finansowanie
APR+OND	aprepitant	doustnie	80 mg–80 mg	catalog chemioterapii

Dawkowanie deksametazonu określono na podstawie informacji zawartych w charakterystykach produktów leczniczych. W ChPL Akynzeo [11] oraz ChPL Emend [23] zalecana jest kontynuacja leczenia deksametazonem w dobach 2-4 w dawce 8 mg. W przypadku ondansetronu charakterystyki produktów leczniczych nie zawierają informacji dotyczących podawania deksametazonu w kolejnych dniach po CTH. W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1] DEX w skojarzeniu z OND był podawany w schematach 16 mg p.o. w dniach 2-4 albo 8 mg p.o. w dniach 2-5. W niniejszej analizie przyjęto założenie, że deksametazon w tym ramieniu jest podawany według tego samego schematu, co dla pozostałych ramion. W konsekwencji dawkowanie DEX stosowanego w schemacie z OND może być zaniżone w stosunku do rzeczywistej praktyki, niemniej jednak – z uwagi na brak rozróżnienia efektywności pomiędzy schematami zależnymi od dawkowania deksametazonu – przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.

Schemat dawkowania deksametazonu uwzględniony w niniejszej analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Schemat dawkowania deksametazonu w profilaktyce fazy późnej

Ramię	Substancja czynna	Droga podania	Dawka (w 2-3-4- dobie po CTH)	Finansowanie
NEPA	deksametazon	doustnie	8 mg-8 mg-8 mg	sprzedaż apteczna
OND	deksametazon	doustnie	8 mg-8 mg-8 mg	sprzedaż apteczna
APR+OND	deksametazon	doustnie	8 mg-8 mg-8 mg	sprzedaż apteczna

Charakterystyki produktów leczniczych zawierających ondansetron wskazują na kontynuację leczenia tą substancją czynną doustnie bądź doodbytniczo do 5 dni po podaniu CTH. Schemat dawkowania doustnego ondansetronu w profilaktyce fazy późnej oraz odsetek pacjentów stosujących wzmiankowany lek oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów ankiety (por. Aneks B). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (wariant PD-1) uwzględniono również postać doodbytniczą leku, wyznaczając proporcję między formą doustną a doodbytniczą w oparciu o dane sprzedażowe ondansetronu (sprzedaż w ramach katalogu otwartego – por. rozdz. 3.5.2). W scenariuszu tym założono ponadto, że wszyscy pacjenci w ramieniu OND i APR+OND przyjmują w fazie późnej ondansetron.

W zaleceniach PTOK [2] oraz charakterystyce produktu leczniczego Emend [23] podawanie antagonisty receptora 5-HT₃ uwzględniono wyłącznie w 1. dobie leczenia profilaktycznego. Z tego względu w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz (wariant PD-2), w którym pominięto kontynuację profilaktyki ondansetronem w ramieniu APR+OND.

W przypadku podawania NEPA nie uwzględniono dodatkowej preskrypcji żadnego z setronów w profilaktyce fazy późnej.

W poniższych tabelach zestawiono schematy dawkowania ondansetronu w profilaktyce fazy późnej (Tabela 26) oraz proporcje między stosowanymi postaciami ondansetronu (Tabela 27).

Tabela 26.
Schemat dawkowania ondansetronu w profilaktyce fazy późnej – ramię OND oraz APR+OND

Ramię	Parametr	Analiza podstawowa	Wariant PD-1	Wariant PD-2
OND	Liczba dawek x wielkość dawki	██████████	████	████
	Odsetek pacjentów otrzymujących OND	██████████	100%	██████████
	Finansowanie OND	sprzedaż apteczna	sprzedaż apteczna	sprzedaż apteczna
APR+OND	Liczba dawek x wielkość dawki	██████████	████	-
	Odsetek pacjentów otrzymujących OND	██████████	100%	0%
	Finansowanie OND	sprzedaż apteczna	sprzedaż apteczna	sprzedaż apteczna

Prezentowane liczby to wartości średnie (SE).

Tabela 27.
Udział formy doustnej i doodbytniczej OND wśród pacjentów stosujących ondansetron w profilaktyce fazy późnej

Forma podania	Analiza podstawowa	Wariant PD-1
Doustna	100%	96,63%
Doodbytnicza	0%	3,37%

3.4.2. Brak odpowiedzi na leczenie

Przyjęto założenie, że część pacjentów wymagająca interwencji z powodu wystąpienia wymiotów zostaje przyjęta w ramach typowej wizyty ambulatoryjnej, natomiast w cięższych przypadkach (konieczność zastosowania leczenia ratunkowego) wymagana jest hospitalizacja. Koszty jednostkowe poszczególnych świadczeń opisano w rozdz. 3.5.2, natomiast koszty jednostkowe leków – w rozdz. 3.5.1.

W niniejszej analizie przyjęto założenie, że leczenie w ramach ambulatorium nie ma miejsca w dniu podania chemioterapii.

3.4.2.1. Leczenie w ramach ambulatorium

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie pacjent zgłasza się na wizytę u specjalisty, w ramach której zostaje poddany podstawowym badaniom diagnostycznym oraz otrzymuje niezbędne leki. Dodatkowo pacjentowi zostaje przepisany potas (w dziennej dawce zawierającej 1564 mg jonów potasu – zgodnie z ChPL [55, 56]).

W przypadku pacjentów, u których stosowany jest OND lub APR+OND przed chemioterapią, uwzględniono ponadto możliwość podania dodatkowej dawki ondansetronu lub aprepitantu (refundowanych w ramach sprzedaży aptecznej). Odsetki pacjentów otrzymujących te leki oszacowano na podstawie przeprowadzonej ankiety (por. Aneks B). Podanie aprepitantu jest przy tym możliwe wyłącznie w ramieniu OND. Przyjęto, że dawka APR wynosi 80 mg, natomiast dawka OND wynosi 8 mg (w przypadku formy doustnej) lub 16 mg (w przypadku formy doodbytniczej). Proporcję między formą doustną a doodbytniczą ondansetronu ustalono w oparciu o dane sprzedażowe (sprzedaż w ramach katalogu otwartego – por. rozdz. 3.5.2). W ramieniu NEPA uwzględniono preskrypcję ondansetronu zgodnie ze schematem odpowiadającym ramieniu APR+OND, ze względu na zbliżony mechanizm działania substancji czynnych wchodzących w skład obu schematów.

Bazując na wynikach ankiety (por. Aneks B) uwzględniono dodatkowo preskrypcję metoklopramidu (w dziennej dawce 30 mg – zgodnie z ChPL [57]) lub tietyloperazynę (w dziennej dawce 13 mg – na podstawie ChPL [58, 59]).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano dwa scenariusze dotyczące postępowania w przypadku niepowodzenia leczenia (zarówno bez jak i z koniecznością zastosowania leczenia ratunkowego – por. rozdz. 3.4.2.2). W pierwszym scenariuszu odsetek pacjentów otrzymujących OND ustalono na poziomie 100% we wszystkich modelowanych ramionach (wariant TF-1), natomiast w drugim scenariuszu nie uwzględniono dodatkowej dawki aprepitantu w ramieniu APR+OND (wariant TF-2).

Poniżej w formie tabelarycznej podsumowano odsetki pacjentów otrzymujących dodatkowe leki z powodu braku odpowiedzi na leczenie (Tabela 28) oraz dzienne dawki tych leków (Tabela 29 i Tabela 30), oszacowane na podstawie rezultatów badania ankietowego (por. Aneks B).

Tabela 28.
Odsetek pacjentów otrzymujących dodatkowe leki z powodu braku odpowiedzi na leczenie (ambulatorium)

Lek	Scenariusz	NEPA	OND	APR+OND
Ondansetron	Analiza podstawowa	■	■	■
	Wariant TF-1	100%	100%	100%
Aprepitant	Analiza podstawowa	■	■	■
	Wariant TF-2	0%	0%	0%
Potas	Analiza podstawowa	100%	100%	100%
Metoklopramid	Analiza podstawowa	■	■	■

Lek	Scenariusz	NEPA	OND	APR+OND
Tietyloperazyna	Analiza podstawowa	■	■	■

Tabela 29.
Schemat dawkowania ondansetronu podanego z powodu braku odpowiedzi na leczenie (ambulatorium)

Forma podania	Dawka	Udział*	Finansowanie
Doustna	8 mg	96,63% (0,12%)	sprzedaż apteczna
Doodbytnicza	16 mg	3,37% (0,12%)	sprzedaż apteczna

* średnia (SE)

Tabela 30.
Schemat dawkowania aprepitantu, potasu, metoklopramid i tietyloperazyny podanych z powodu braku odpowiedzi na leczenie (ambulatorium)

Lek	Dawka	Forma podania	Finansowanie
Aprepitant	80 mg	doustna	sprzedaż apteczna
Potas	1564 mg	doustna	sprzedaż apteczna
Metoklopramid	30 mg	doustna	lek nierefundowany
Tietyloperazyna	13 mg	doustna/doodbytnicza	sprzedaż apteczna

3.4.2.2. Leczenie ratunkowe

W przypadku wystąpienia silnych wymiotów pacjent jest hospitalizowany na oddziale onkologicznym.

Przyjęto założenie, że pacjentom aplikuje się ondansetron (w formie dożylniej) lub aprepitant (w formie doustnej), refundowane w ramach katalogu chemioterapii. Dzienną dawkę ondansetronu ustalono na poziomie 8 mg, natomiast aprepitantu na poziomie 80 mg. Podanie aprepitantu jest przy tym możliwe wyłącznie w ramieniu OND. W przypadku modelowania ramion OND oraz APR+OND odsetki pacjentów otrzymujących ondansetron lub aprepitant z powodu konieczności zastosowania leczenia ratunkowego ustalono w oparciu o rezultaty ankiety (por. Aneks B), natomiast w ramieniu NEPA przyjęto preskrypcję ondansetronu na poziomie odpowiadającym wartości dla ramienia APR+OND.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano dwa scenariusze dotyczące postępowania w przypadku niepowodzenia leczenia (zarówno bez jak i z koniecznością zastosowania leczenia ratunkowego – por. rozdz. 3.4.2.1). W pierwszym scenariuszu odsetek pacjentów otrzymujących OND ustalono na poziomie 100% we wszystkich modelowanych ramionach (wariant TF-1), natomiast w drugim scenariuszu nie uwzględniono dodatkowej dawki aprepitantu w ramieniu OND (wariant TF-2).

Poniżej w formie tabelarycznej podsumowano odsetki pacjentów otrzymujących dodatkowe leki z powodu konieczności leczenia ratunkowego (Tabela 31) oraz schematy dawkowania (Tabela 32).

Tabela 31.
Odsetek pacjentów otrzymujących dodatkowe leki z powodu konieczności leczenia ratunkowego

Lek	Scenariusz	NEPA	OND	APR+OND
Ondansetron	Analiza podstawowa	■	■	■
	Wariant TF-1	100%	100%	100%
Aprepitant	Analiza podstawowa	0%	■	■
	Wariant TF-2	0%	0%	0%

Tabela 32.
Schemat dawkowania aprepitantu i ondansetronu podanych z powodu konieczności leczenia ratunkowego

Lek	Dawka	Forma podania	Finansowanie
Aprepitant	80 mg	doustna	katalog chemioterapii
Ondansetron	8 mg	dożylna	katalog chemioterapii

3.5. Koszty

3.5.1. Koszty leków

3.5.1.1. Koszt ocenianej interwencji

Cenę zbytu netto preparatu Akynzeo® uzyskano od Zamawiającego, natomiast cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%.

Niniejszą analizę przeprowadzono przy założeniu, że preparat Akynzeo® będzie finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (lista C WLR). Limit finansowania leku oszacowano przy założeniu, że lek ten zostanie wpisany do odrębnej grupy limitowej. Wobec powyższego wartość limitu finansowania NFZ dla produktu leczniczego Akynzeo® będzie kształtować się na poziomie ceny hurtowej tego produktu.

Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności przy założeniu, że preparat Akynzeo® będzie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (lista A WLR) – limit finansowania leku oszacowano przy założeniu, że zostanie on wpisany do odrębnej grupy limitowej (przy odpłatności ryczałtowej). Wyniki analizy dodatkowej zaprezentowano w aneksie (Aneks A).

W tabelach poniżej zestawiono cenę opakowania preparatu Akynzeo® (Tabela 33) oraz koszty uwzględnione w poszczególnych scenariuszach (Tabela 34).

Tabela 33.
Cena zbytu netto, urzędowa cena zbytu, cena hurtowa oraz cena detaliczna opakowania NEPA

Substancja	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]
Netupitant + palonosetron	1 kapsułka twarda 300 mg + 0,5 mg	██████	██████	██████

Tabela 34.
Koszt opakowania NEPA uwzględniony w analizie

Finansowanie	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Katalog chemioterapii	██████	██████
Sprzedaż apteczna (dodatkowa analiza)	██████	██████

3.5.1.2. Koszty pozostałych leków

Dane dotyczące kosztów leków refundowanych stosowanych w ramach chemioterapii oraz leków refundowanych w ramach leczenia otwartego zaczerpnięto z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku [33]. Koszt jednostkowy leków wyznaczono jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 02.2015-01.2016 r. Dane sprzedażowe przyjęto na podstawie informacji zawartych na portalu IKAR pro [34]. Przyjęto założenie, iż w przypadku ondansetronu nie uwzględniono leków dostępnych w postaci syropu, jak również dostępnych w dawkach mniejszych niż 8 mg.

Uwzględnione w analizie leki refundowane w ramach katalogu chemioterapii oraz obliczenia kosztu jednostkowego zawarto w tabelach poniżej (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.
Uwzględnione w analizie ceny leków refundowanych w ramach chemioterapii

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]
Ondansetron					
Zofran	10 tabl.	590999001910	49,84	52,33	36,29
Atossa	10 tabl.	5909990744510	35,64	37,42	36,29
Setronon	10 szt.	5909990994717	34,56	36,29	36,29
Ondansetron Kabi	5 amp. a 4 ml	5909990055234	12,96	13,61	13,61
Zofran	5 amp. a 4 ml	5909990002023	13,41	14,08	14,08
Ondansetron Accord	5 amp. po 4 ml	5909990822249	13,39	14,06	14,06
Aprepitant					
Emend	3 kap. (1x0,125g + 2x0,08g)	5909990007387	199,80	209,79	209,79

Tabela 36.
Sprzedż leków uwzględnionych w analizie, refundowanych w ramach chemioterapii

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Sprzedż opakowań w okresie 02.2015-01.2016
Ondansetron			
Zofran	10 tabl.	5909990001910	67
Atossa	10 tabl.	5909990744510	1 753
Setronon	10 pcs	5909990994717	1 339
Ondansetron Kabi	5 amp. a 4 ml	5909990055234	104 885
Zofran	5 amp. a 4 ml	5909990002023	19 382
Ondansetron Accord	5 amp. po 4 ml	5909990822249	69 112
Aprepitant			
Emend	3 kap. (1x0,125g + 2x0,08g)	5909990007387	22 698

Oszacowany koszt za jednostkę poszczególnych substancji czynnych refundowanych w ramach katalogu chemioterapii zawarto w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt jednostkowy uwzględnionych w analizie substancji czynnych refundowanych w ramach katalogu chemioterapii

Substancja czynna	Postać	Jednostka	Koszt NFZ	Koszt NFZ+pacjent
Ondansetron	tabletki	mg	0,45 zł	0,45 zł
Ondansetron	roztwór do wstrzyknięć	mg	0,35 zł	0,35 zł
Aprepitant	tabletki	mg	0,74 zł	0,74 zł

Uwzględnione w analizie leki refundowane w ramach sprzedaży aptecznej oraz obliczenia kosztu jednostkowego zawarto w tabelach poniżej (Tabela 38, Tabela 39).

Tabela 38.
Uwzględnione w analizie ceny leków refundowanych w ramach sprzedaży aptecznej

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Koszt pacjenta [zł]
Ondansetron					
Zofran	2 czopki	5909990810529	64,95	64,95	3,20
Zofran Zydis	10 szt.	5909990888016	60,27	44,23	19,24
Zofran	10 tabl.	5909990001910	60,27	44,23	19,24
Atossa	10 tabl.	5909990744510	44,23	44,23	3,20
Ondansetron Bluefish	10 tabl.	5909990777150	24,95	24,95	3,20
Setronon	10 szt.	5909990994717	44,23	44,23	3,20

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Koszt pacjenta [zł]
Aprepitant					
Emend	3 kapsułki (1x0,125g+2x0,08g)	5909990007387	227,53	227,53	3,20
Deksametazon					
Pabi-Dexamethason	20 tabl.	5909990170418	12,15	11,50	3,85
Pabi-Dexamethason	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	22,99	22,99	3,20
Chlorek potasu/Cytrynian potasu					
Kalipoz Prolongatum	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990257515	5,52	5,38	3,34
Kalipoz Prolongatum	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)	5909990257539	10,75	10,75	3,20
Kalium Effervescens Bezcukrowy	20 sasz.	5909990269310	19,66	7,17	14,64
Tietyloperazyna					
Torecan	6 czopków	5909990242610	13,58	13,58	3,20
Torecan	50 tabl.	5909990242511	24,86	24,86	3,20

Tabela 39.
Sprzedż leków uwzględnionych w analizie, refundowanych w ramach sprzedaży aptecznej

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Sprzedż opakowań w okresie 02.2015-01.2016
Ondansetron			
Zofran	2 czopki	5909990810529	12 259
Zofran Zydis	10 szt.	5909990888016	3 243
Zofran	10 tabl.	5909990001910	3 208
Atossa	10 tabl.	5909990744510	97 524
Ondansetron Bluefish	10 tabl.	5909990777150	795
Setronon	10 szt.	5909990994717	42 470
Aprepitant			
Emend	3 kapsułki (1x0,125g+2x0,08g)	5909990007387	21 734
Deksametazon			
Pabi-Dexamethason	20 tabl.	5909990170418	27 198
Pabi-Dexamethason	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	652 627

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Sprzedaż opakowań w okresie 02.2015-01.2016
Chlorek potasu/Cytrynian potasu			
Kalipoz Prolongatum	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990257515	1 681 945
Kalipoz Prolongatum	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)	5909990257539	2 652 143
Kalium Effervescens Bezcukrowy	20 sasz.	5909990269310	142 327
Tietyloperazyna			
Torecan	6 czopków	5909990242610	72 681
Torecan	50 tabl.	5909990242511	124 641

Oszacowany koszt za jednostkę poszczególnych substancji czynnych refundowanych w ramach sprzedaży aptecznej zawarto w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt jednostkowy uwzględnionych w analizie substancji czynnych refundowanych w ramach katalogu otwartego

Substancja czynna	Postać	Jednostka	Koszt NFZ [zł]	Koszt NFZ+pacjent [zł]
Ondansetron	tabletki	mg	0,51	0,56
Ondansetron	czopki	mg	1,93	2,03
Aprepitant	tabletki	mg	0,79	0,80
Deksametazon	tabletki	mg	0,99	1,15
Chlorek potasu/Cytrynian potasu	tabletki	mg	0,0003	0,0005
Tietyloperazyna	tabletki/czopki	mg	0,08*	0,09*

* koszt zważony udziałami w sprzedaży tietyloperazyny poszczególnych postaci leku

Dla celów analizy, na podstawie sprzedaży w ramach katalogu chemioterapii jednostek poszczególnych leków w okresie 02.2015-01.2016 r. obliczono udział zużycia ondansetronu stosowanego doustnie oraz dożylnie (jako udział w grupie leków z substancją czynną ondansetron). Na podstawie sprzedaży aptecznej z okresu 02.2015-01.2016 r. obliczono udział zużycia ondansetronu stosowanego doustnie i doodbytniczo (jako udział w grupie leków z substancją czynną ondansetron). Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Udział sprzedaży ondansetronu w rozróżnieniu na drogę podania – katalog chemioterapii oraz sprzedaży aptecznej

Rodzaj refundacji	Droga podania	Wartość średnia	Błąd standardowy
Ondansetron stosowany w ramach chemioterapii	Doustna	3,16%	0,23%
	Dożylna	96,84%	
Ondansetron stosowany w ramach katalogu otwartego (lista A1)	Doustna	96,78%	0,15%
	Doodbytnicza	3,22%	

Koszty metoklopramidu, nier refundowanej substancji czynnej uwzględnionej w analizie, przyjęto na podstawie danych zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna [35]. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Uwzględniony w analizie koszt leku nier refundowanego

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Opakowanie	Cena za opakowanie	Koszt pacjenta za mg
Metoklopramid	Metoclopramidum Polpharma	50 tabl. a 10 mg	12,72 zł	0,03 zł

3.5.2. Koszty świadczeń

W celu oszacowania kosztów stanów zdrowia uwzględnionych w analizie wykorzystano dane zawarte w zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących leczenia w rodzaju chemioterapia [36, 37].

Tabela 43.
Koszty jednostkowe uwzględnione w wycenie stanów zdrowia

Kod świadczenia	Świadczenie	Wartość punktowa	Jednostka	Koszt punktu	Koszt NFZ
5.08.05.0000173	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	osobodzień	52,00 zł	104,00 zł
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10	osobodzień	52,00 zł	520,00 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	osobodzień	52,00 zł	364,00 zł
5.08.05.000013 / 5.08.05.000014	Leczenie działań niepożądanych 3. stopnia/Leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	1	osobodzień	52,00 zł	52,00 zł

Wycenę punktu rozliczeniowego zaczerpnięto z Informatora o umowach NFZ [38].

Zgodnie z treścią zarządzenia Prezesa NFZ [37], realizacja świadczenia hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych (kod świadczenia: 5.08.05.0000171) polega m.in. na przygotowaniu pacjenta a następnie podaniu leków lub na leczeniu powikłań po chemioterapii 3 i 4 stopnia. W związku z tym, w przypadku podania leku oraz wystąpieniu w trakcie tego samego dnia powikłań, koszt hospitalizacji pacjenta jest sumą kosztu hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią oraz kosztu leczenia działań niepożądanych (suma kosztów świadczeń: 5.08.05.0000171 oraz 5.08.05.000013/5.08.05.000014). W przypadku konieczności hospitalizacji pacjenta z powodu wystąpienia działań niepożądanych chemioterapii, koszt hospitalizacji przyjęto jako koszt hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych (kod świadczenia: 5.08.05.0000171).

Koszty uwzględnionych w modelu stanów zdrowia zawarto w tabeli poniżej (Tabela 44).

Tabela 44.
Uwzględnione w modelu koszty stanów zdrowia

Stan zdrowia	Świadczenie	Cykle modelu	Jednostka	Koszt
Brak odpowiedzi bez konieczności stosowania leczenia ratunkowego	Porada w trybie ambulatoryjnym	2-5	osobodzień	104,00 zł
Leczenie ratunkowe	Hospitalizacja	1	osobodzień	156,00 zł
	Hospitalizacja	2-5	osobodzień	520,00 zł
	Leczenie działań niepożądanych	1	osobodzień	52,00 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

Model opracowano przyjmując następujące założenia:

- długość cyklu w modelu wynosi jeden dzień,
- podanie chemioterapii ma miejsce w ramach hospitalizacji jednodniowej,
- skuteczność analizowanych interwencji w kolejnych dobach w zakresie od 2 do 5 ustalono na tym samym poziomie, bazując na danych źródłowych dotyczących skuteczności w fazie późnej,
- konieczność leczenia ratunkowego w kolejnych dobach w zakresie od 1 do 5 ustalono na tym samym poziomie, w oparciu o dane źródłowe dotyczące punktu końcowego badań klinicznych: brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego w okresie 0-120 h po podaniu CTH,
- leczenie ratunkowe (zgodne z punktem końcowym źródłowych badań klinicznych) odbywa się w ramach hospitalizacji, natomiast leczenie w przypadku braku odpowiedzi na terapię przeciwwymiotną bez konieczności stosowania leczenia ratunkowego ma miejsce w ramach porady ambulatoryjnej,
- pacjent z brakiem odpowiedzi na leczenie nie może w tym samym dniu być hospitalizowany i leczony w ramach ambulatorium,
- brak odpowiedzi na leczenie bez konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w 1. dobie po CTH wiąże się wyłącznie z pogorszeniem jakości życia pacjenta, bez uwzględnienia dodatkowych kosztów,
- w przypadku konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w 1. dobie nie uwzględniono podania dodatkowych dawek ondansetronu lub aprepitantu,
- koszt leków przeciwwymiotnych podanych w profilaktyce fazy ostrej jest rozliczany w ramach katalogu chemioterapii, natomiast leków podanych w profilaktyce fazy późnej – w ramach wykazu otwartego (poza aprepitantem, wydawanym pacjentowi do stosowania w warunkach domowych w momencie wypisu ze szpitala),
- z uwagi na krótki horyzont czasowy nie uwzględniono zgonów pacjentów.

4.2. Zasada działania

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o matematyczny model kohortowy, który w formie zbliżony jest do drzewa decyzyjnego.

Na początku symulacji kohorcie pacjentów zostaje przypisany koszt profilaktyki przeciwwymiotnej. Następnie w kolejnych cyklach, w okresie od 1 do 5 doby, pacjenci zostają przypisani do poszczególnych stanów modelu. Ze względu na charakter danych dotyczących efektywności analizowanych interwencji, dla każdego modelowanego dnia oszacowano niezależnie rozkład kohorty między stany wyróżnione w modelu. Opis danych źródłowych oraz sposób kalkulacji podziału kohorty na stany zamieszczono w rozdz. 3.2.

Każdemu ze stanów odpowiadają koszty leczenia (opisane szczegółowo w rozdz. 3.5) oraz wartości użyteczności (por. rozdz. 3.3), które przypisuje się poszczególnym pacjentom.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 45).

Tabela 45.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Introduction	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Description	Prezentacja graficzna struktury modelu zaimplementowanego w analizie.
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters	Zestawienie bieżących wartości parametrów oraz przypisanych do nich rozkładów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Settings</i> .
ParametersA	Zestawienie bieżących wartości parametrów dwuwymiarowych oraz przypisanych do nich rozkładów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Settings</i> .
Clinical data	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Cost data	Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie.
Utilities	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
Survey & other data	Zestawienie danych źródłowych pochodzących z przeprowadzonej ankiety oraz danych dotyczących parametrów nie ujętych w żadnej z wcześniejszych kategorii.
Deterministic Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.
Simulations	Zestawienie wyników PSA z podziałem na poszczególne symulacje.

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 6 sekcji:

- *Effectiveness parameters* – umożliwia ustalenie parametrów dotyczących efektywności poszczególnych interwencji.
- *Cost parameters* – umożliwia ustalenie perspektywy analizy oraz ceny ocenianej interwencji.
- *CINV prophylaxis: acute phase* – umożliwia ustalenie wartości parametrów dotyczących profilaktyki CINV w fazie ostrej.
- *CINV prophylaxis: delayed phase* – umożliwia ustalenie wartości parametrów dotyczących profilaktyki CINV w fazie późnej.
- *Treatment failure* – umożliwia ustalenie wartości parametrów dotyczących postępowania z pacjentami z niepowodzeniem terapii profilaktycznej.
- *Utilities* – umożliwia wybór sposobu modelowania użyteczności wyróżnionych w analizie stanów zdrowia.

Dodatkowo na arkuszu *Settings* wyróżniono dwa przyciski umożliwiające edycję wartości parametrów analizy:

- *Model settings* – umożliwia ustalenie wartości parametrów, takich jak liczba iteracji w PSA, próg opłacalności dla QALY.
- *Default settings* – umożliwia przywrócenie wartości parametrów do wartości domyślnych, uwzględnionych w scenariuszu podstawowym analizy.

5. WYNIKI DLA PORÓWNANIA NEPA VS APR+OND

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[REDAKTED]

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania NEPA oraz APR+OND przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Wyniki oceny klinicznej – porównanie NEPA względem APR+OND

Lek	NEPA Średnia [CI95%]	APR+OND Średnia [CI95%]
QALY		
Wartości bezwzględne	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Różnica względem NEPA	[REDAKTED]	[REDAKTED]

5.2. Wyniki analizy podstawowej

5.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

5.2.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Tabela 48.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN]

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	APR+OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

5.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

5.2.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN]

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	APR+OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

5.2.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN]

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	APR+OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

5.3. Analiza PSA

5.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

5.3.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

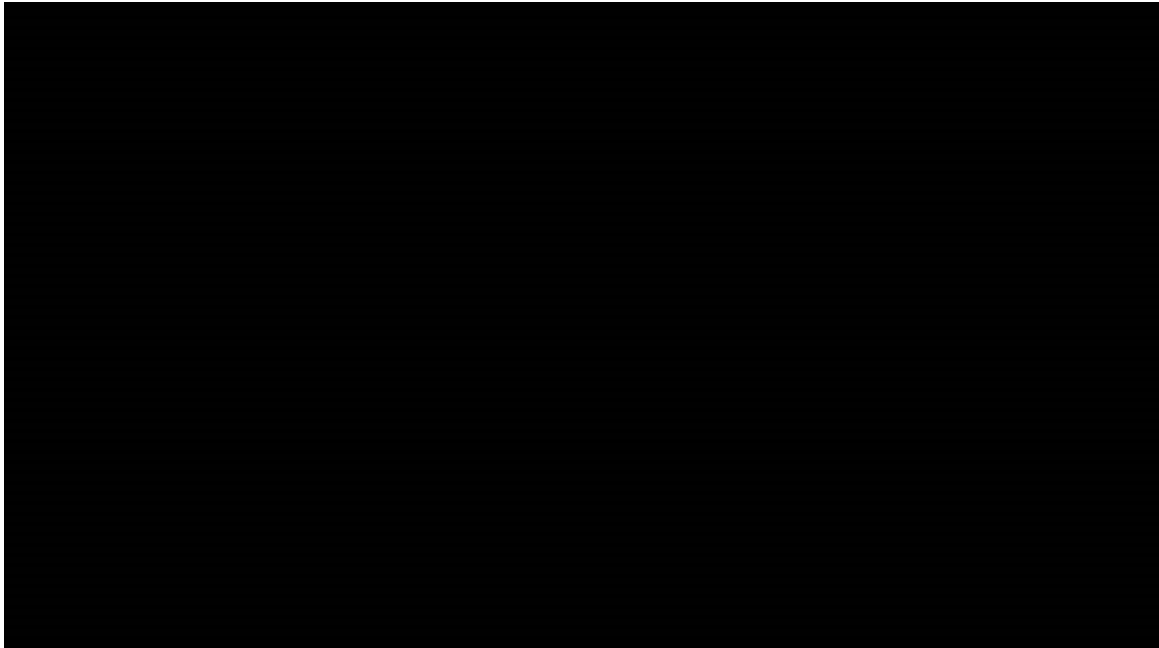
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 51).

Tabela 51.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs APR+OND				

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

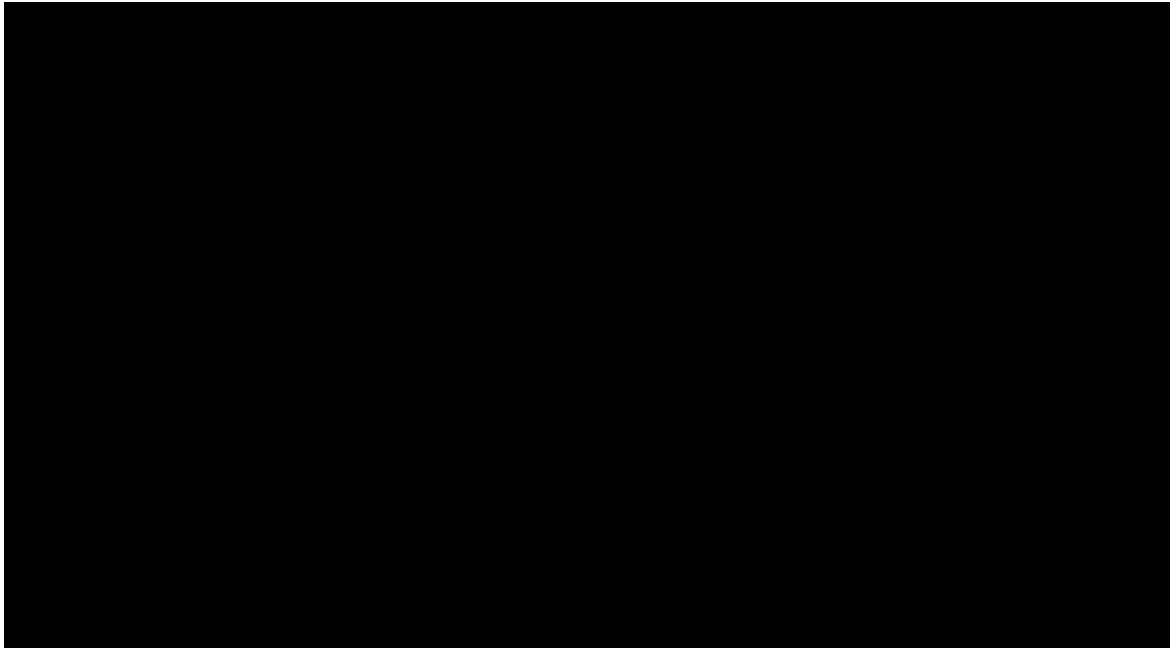
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

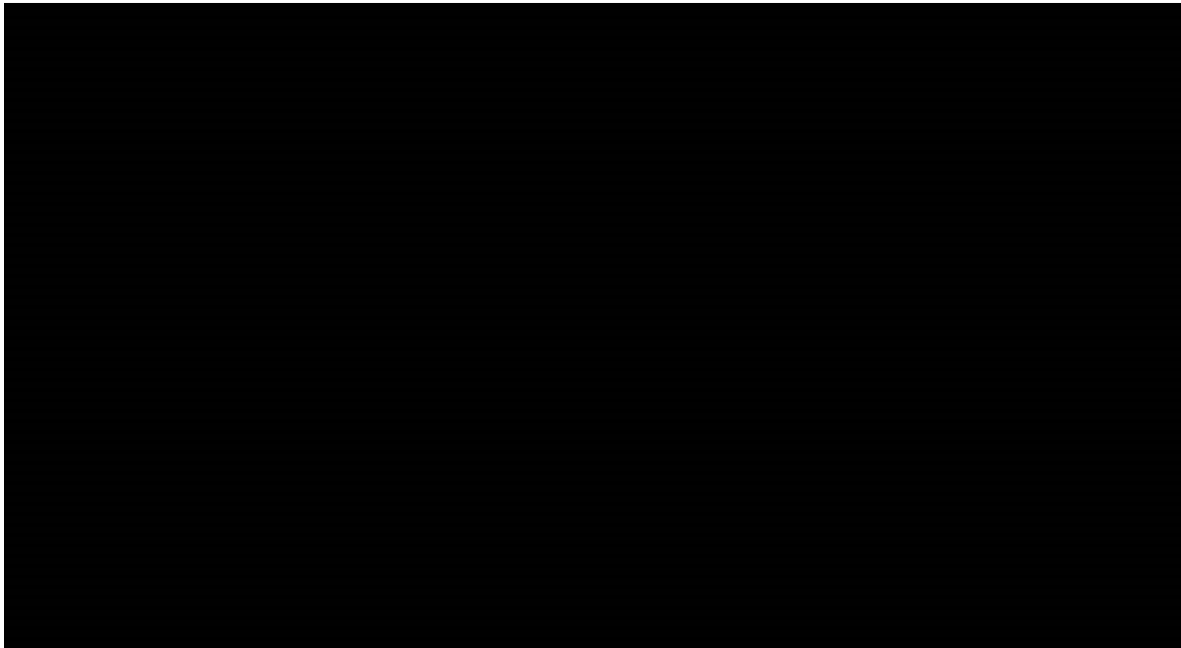
Wykres 2.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS



5.3.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

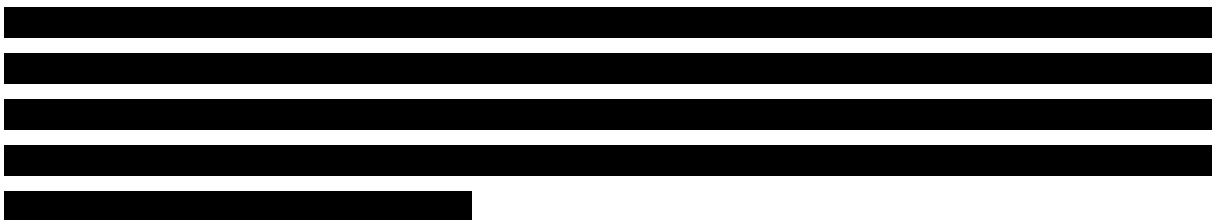


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 52).

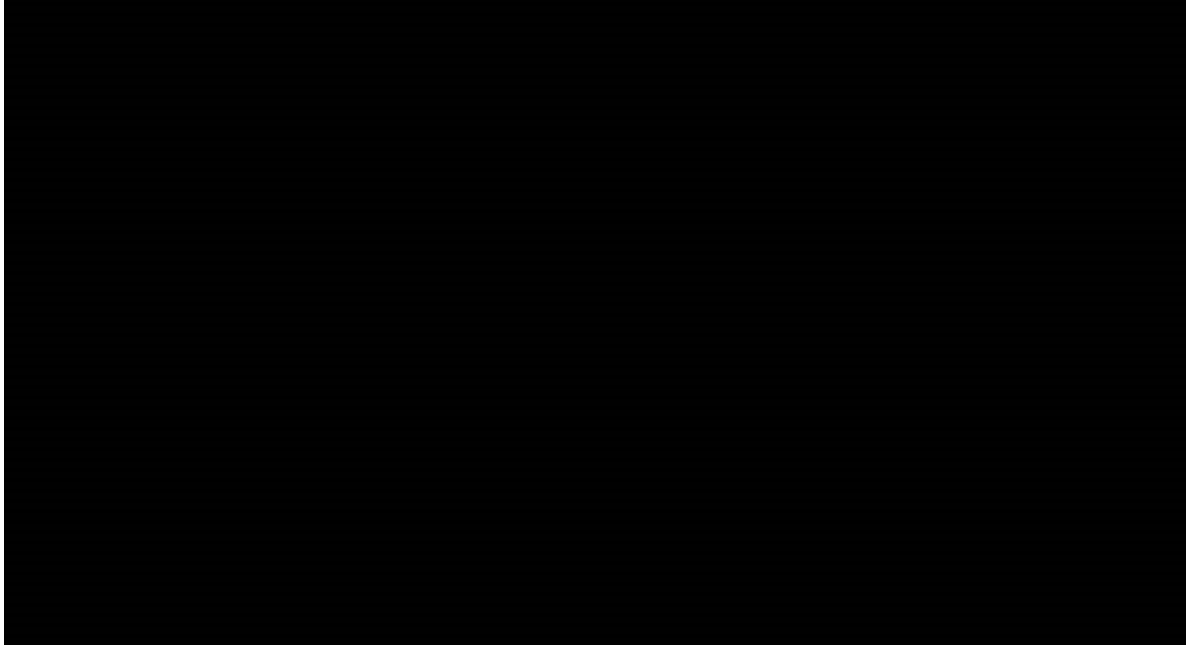
Tabela 52.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs APR+OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i APR+OND.

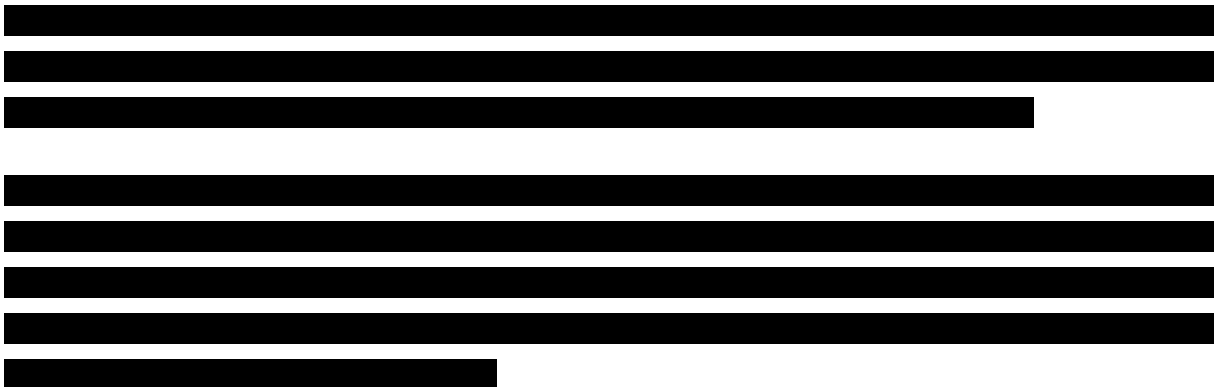


Wykres 4.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

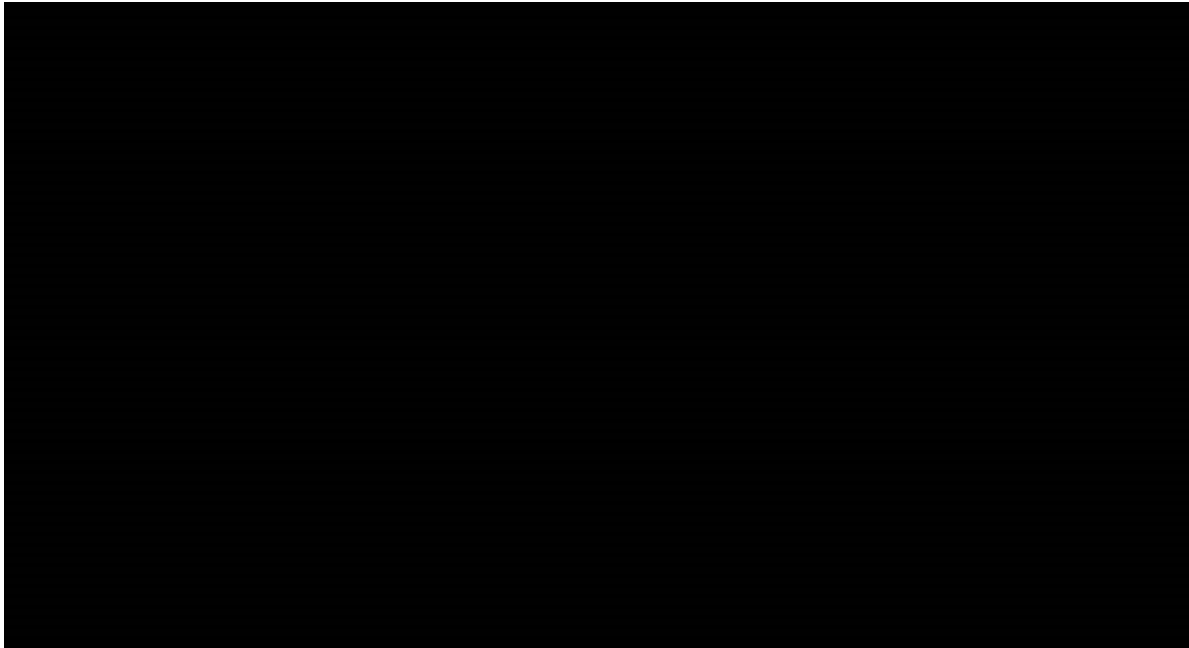


5.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

5.3.2.1. Perspektywa płatnika publicznego



Wykres 5.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 53).

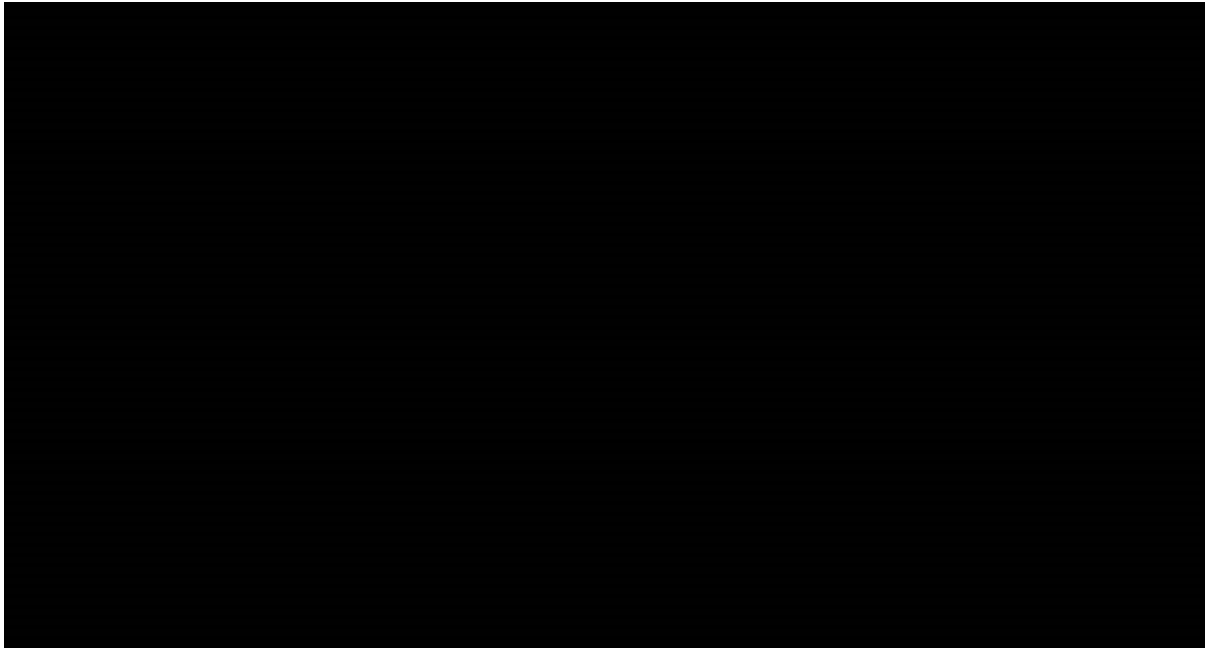
Tabela 53.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs APR+OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i APR+OND.



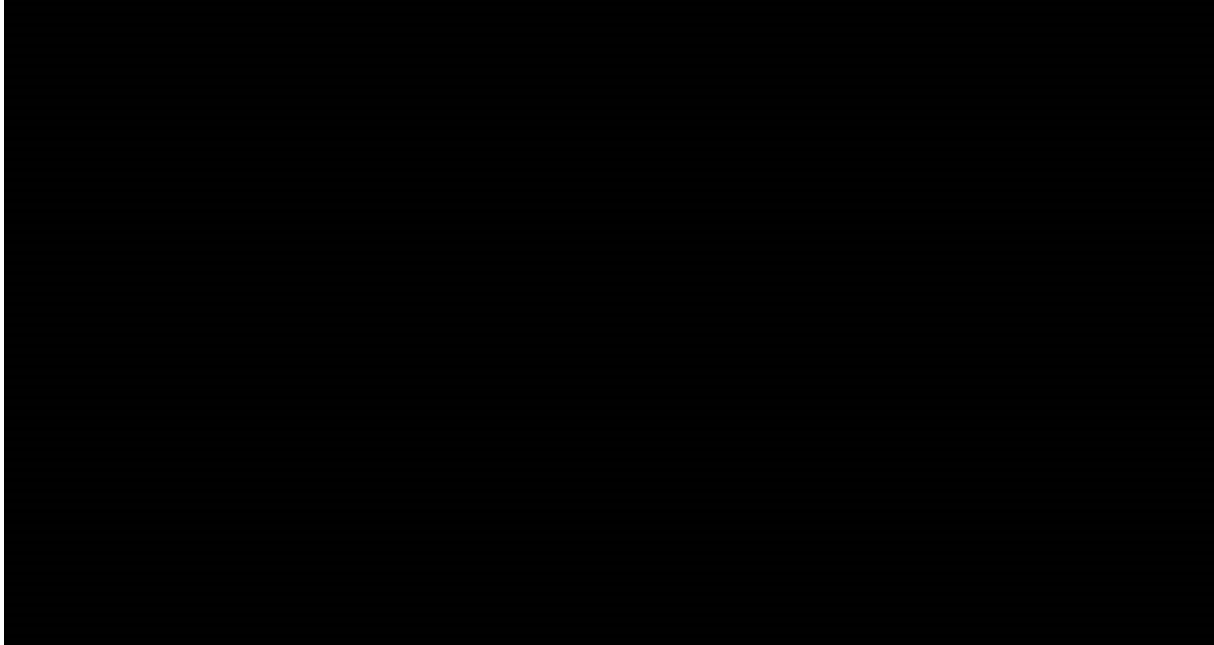
Wykres 6.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS



5.3.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Wykres 7.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

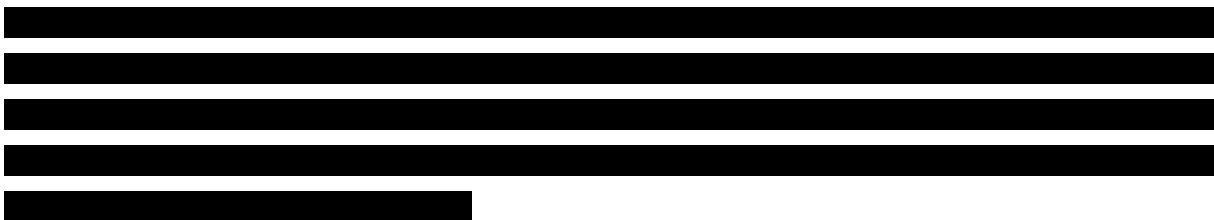


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 54).

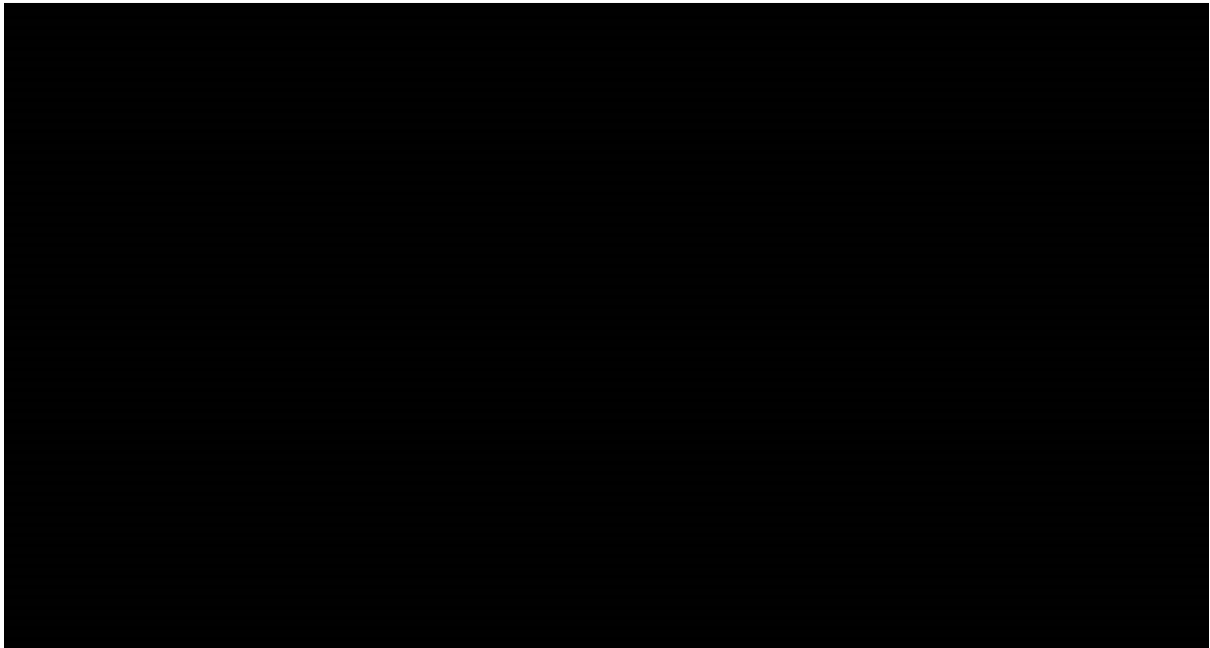
Tabela 54.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs APR+OND	██████	██████	██████	██████

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i APR+OND.



Wykres 8.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS



6. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA NEPA VS OND

6.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text]

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania NEPA oraz OND przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Wyniki oceny klinicznej – porównanie NEPA względem OND

Lek	NEPA Średnia [CI95%]	OND Średnia [CI95%]
QALY		
Wartości bezwzględne	[Redacted]	[Redacted]
Różnica względem NEPA	[Redacted]	[Redacted]

6.2. Wyniki analizy podstawowej

6.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

6.2.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN]

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa dla CUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa dla ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

6.2.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN]

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla CUR			[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

6.2.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN]

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej			
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej			
Koszt deksametazonu			
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia			
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia			
Inne koszty - niepowodzenie leczenia			
Koszty całkowite			
QALY			
CUR			
Cena zbytu netto NEPA			
Cena progowa dla CUR			
ICUR			
Cena progowa dla ICUR			

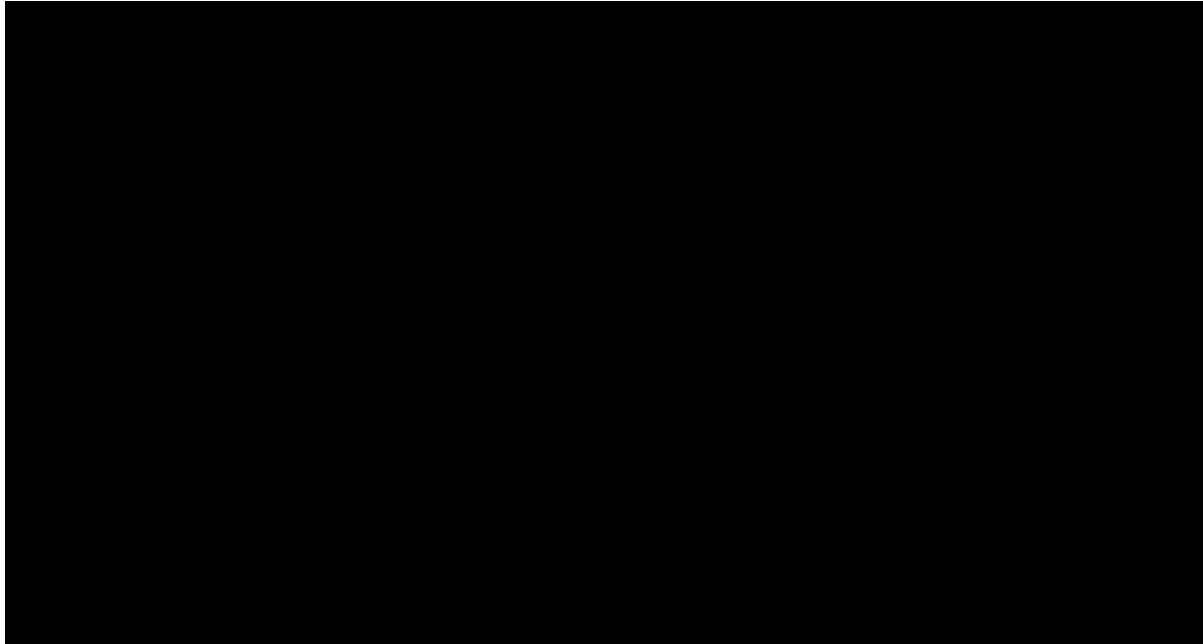
6.3. Analiza PSA

6.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

6.3.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

Wykres 9.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 60).

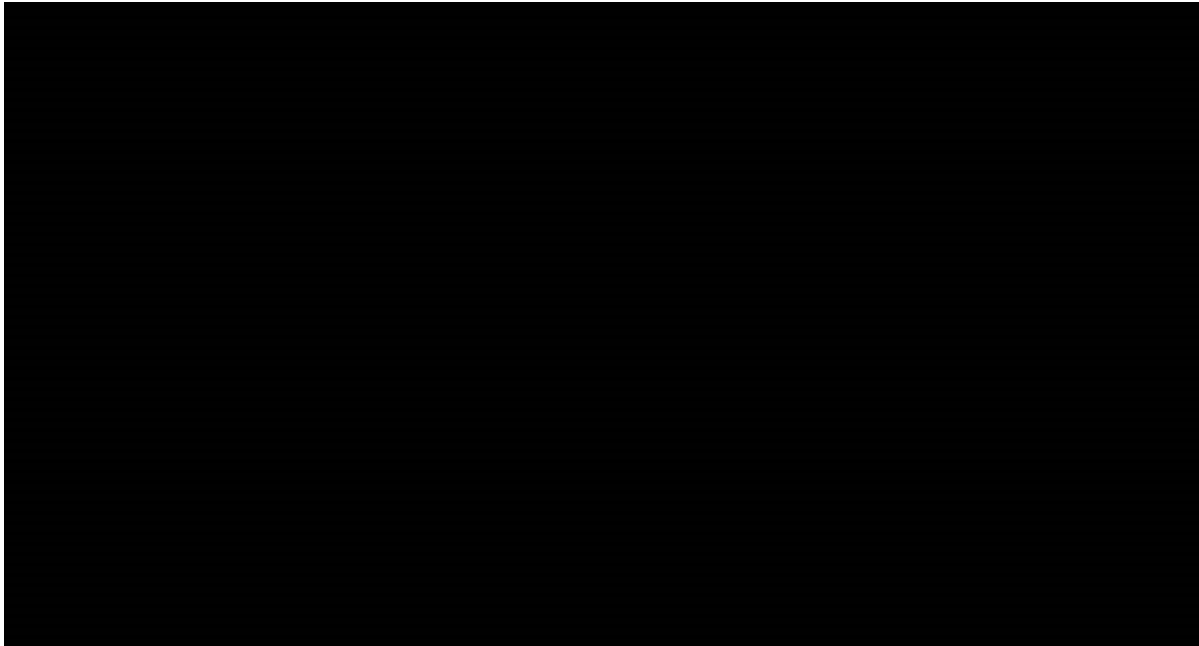
Tabela 60.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs OND	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i OND.



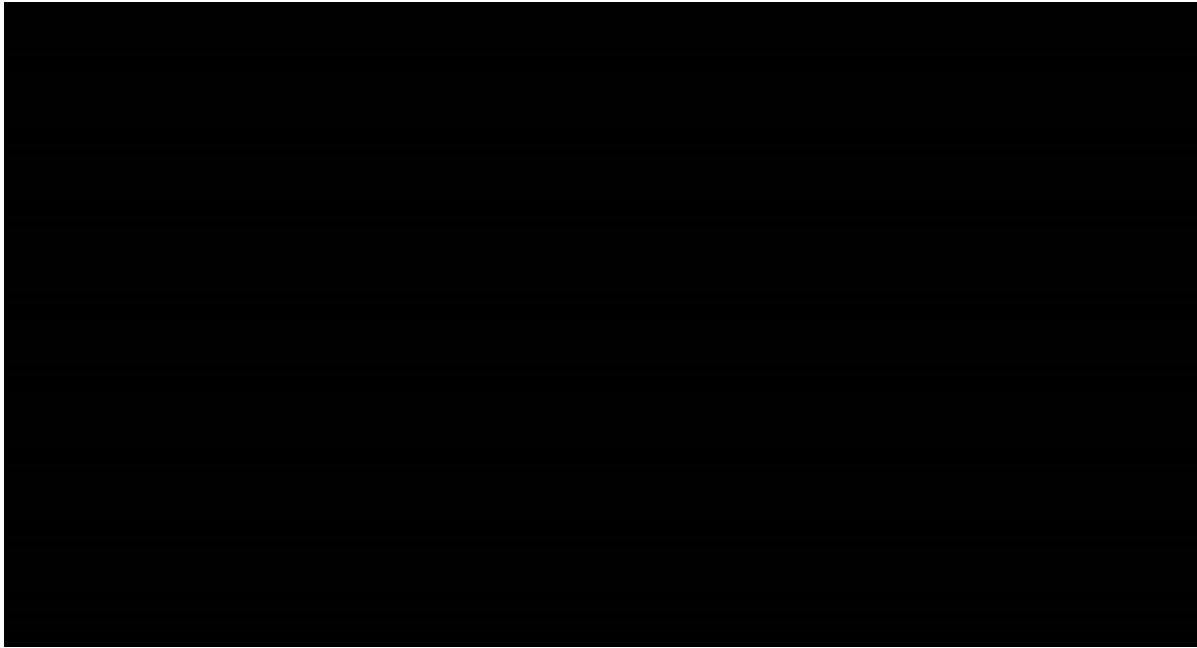
Wykres 10.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS



6.3.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block consisting of several horizontal black bars]

Wykres 11.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 61).

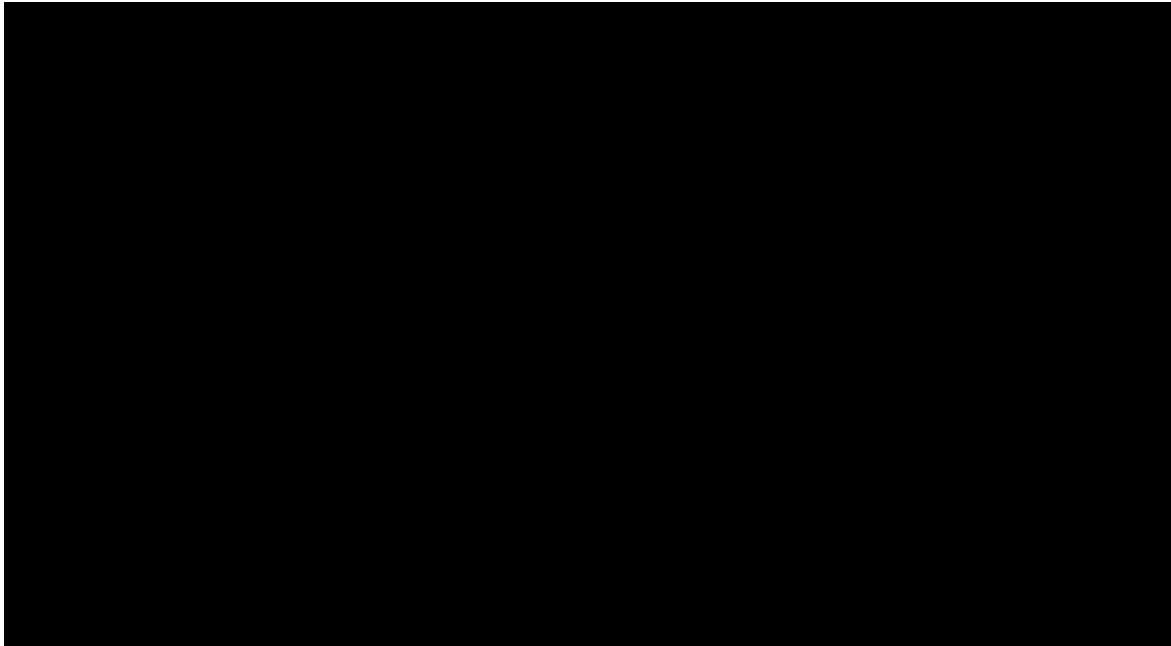
Tabela 61.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i OND.



Wykres 12.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

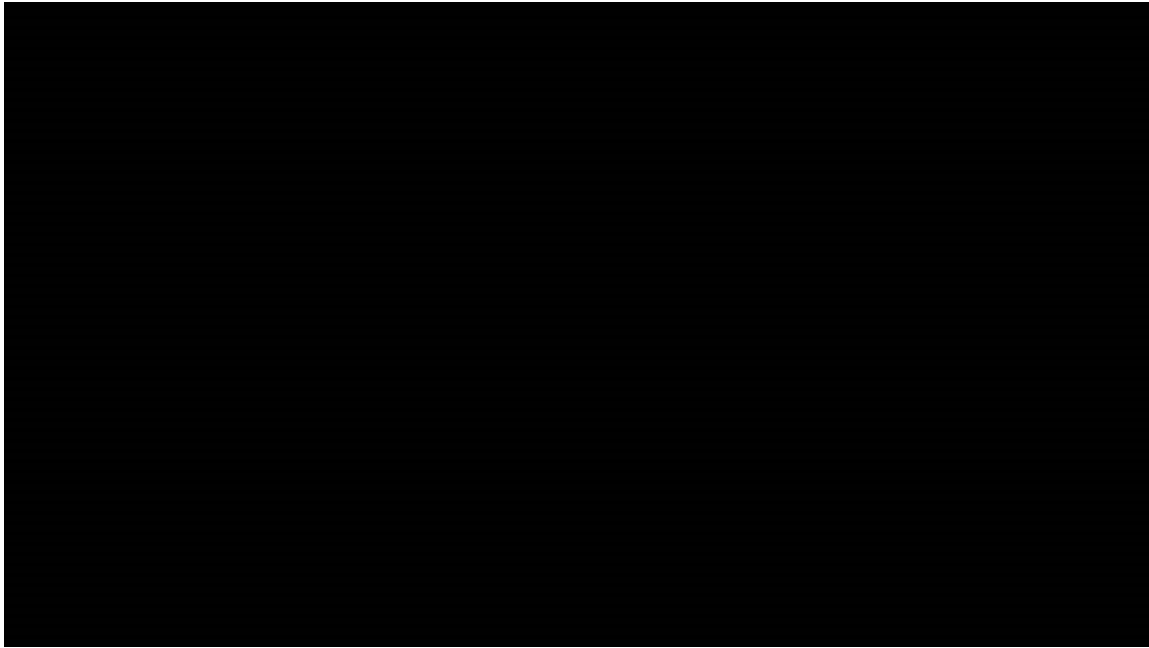


6.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

6.3.2.1. Perspektywa płatnika publicznego



Wykres 13.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

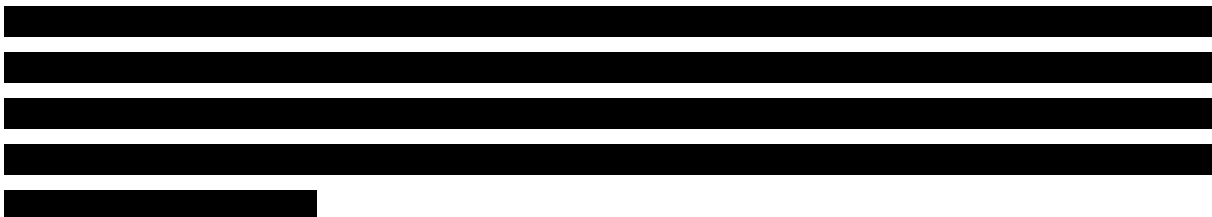


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 62).

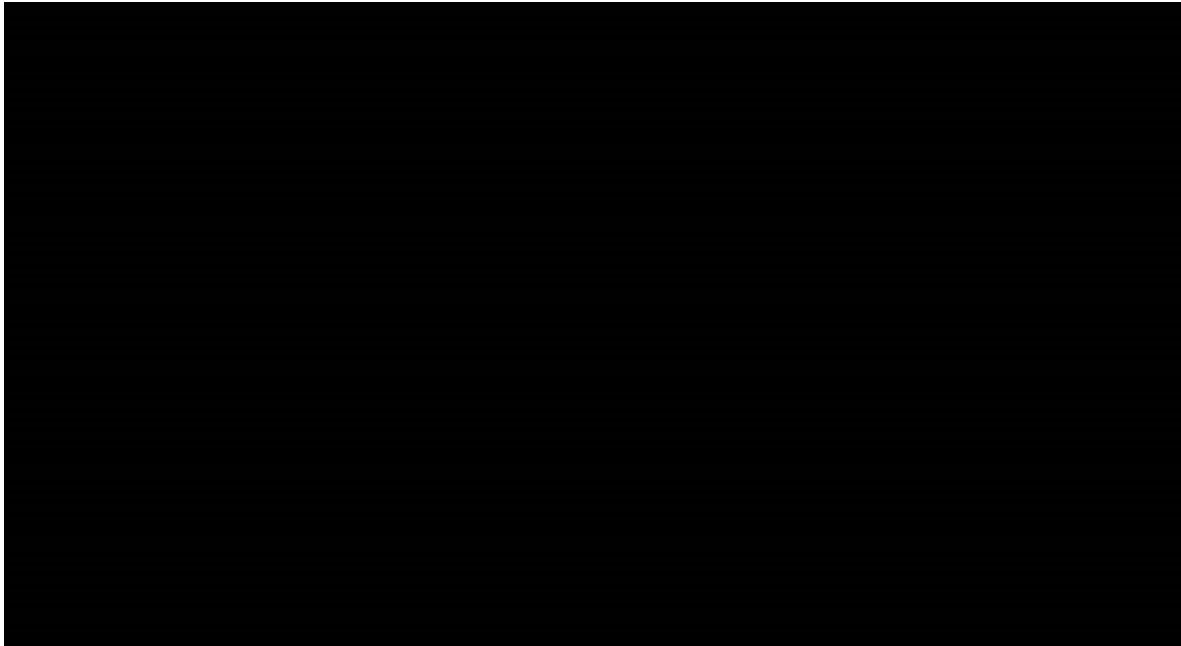
Tabela 62.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i OND.



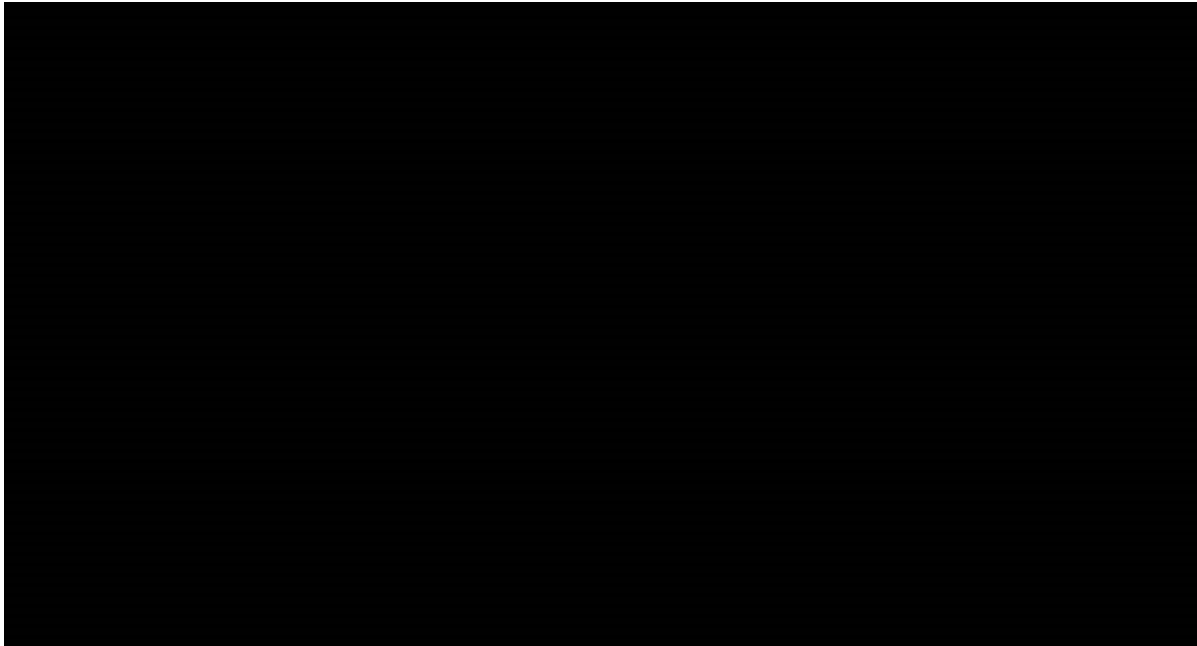
Wykres 14.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS



6.3.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block consisting of several horizontal black bars]

Wykres 15.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

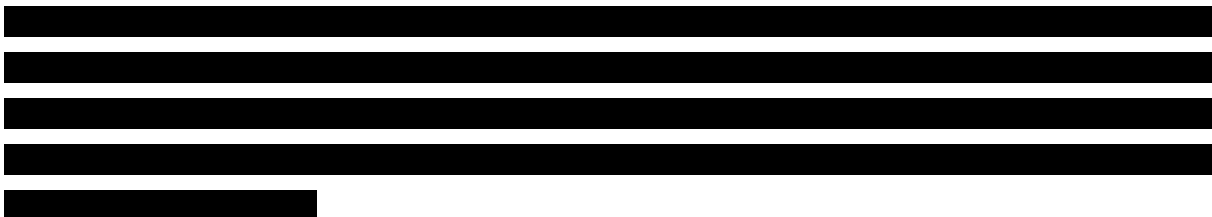


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 63).

Tabela 63.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i OND.



Wykres 16.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS



7. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

7.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 64). W obrębie każdego scenariusza parametry nie przedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości jak w analizie podstawowej.

Tabela 64.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
Efektywność				
E-1	OR dla NEPA vs APR+OND dot. całkowitej odpowiedzi na leczenie (na podstawie populacji ogólnej badania Hesketh 2014)	Na podst. danych dla subpopulacji HEC CIS ≥ 70 mg/m ²	<i>Odds ratio for complete response - NEPA vs APR+OND</i>	Por. rozdz. 3.2.1
E-2	Dane dotyczące efektywności służące do obliczeń (podział na fazę ostrą i późną)	Obie fazy łącznie	<i>Effectiveness results</i>	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych
Profilaktyka fazy ostrej				
PA-1a	Dawka i droga podania OND przed CTH – ramię OND oraz ramię APR+OND (dawka – na podstawie ankiety, droga podania – wg danych sprzedażowych)	8 mg i.v.	<i>Dosage of ondansetron</i>	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
PA-1b		24 mg p.o.		
Profilaktyka fazy późnej				
PD-1	Odsetek pacjentów otrzymujących OND jako profilaktykę fazy późnej i droga podania (odsetek – na podstawie ankiety, droga podania – p.o.)	Odsetek pacjentów – 100%, droga podania – p.o. lub p.r. ważne udziałami w sprzedaży aptecznej	<i>Percentage of patients receiving OND as prophylaxis delayed phase / Share of OND p.o. and p.r. among patients receiving OND</i>	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
PD-2	Podawanie OND jako profilaktykę fazy późnej w ramieniu APR+OND (uwzględnione)	Nie uwzględnione	<i>Percentage of patients receiving OND as prophylaxis delayed phase</i>	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych
Niepowodzenie leczenia				
TF-1	Odsetek pacjentów otrzymujących OND w przypadku niepowodzenia leczenia w dniach 2-5 – stan BO i LR (na podstawie ankiety)	100%	<i>Additional dose of ondansetron</i>	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie
TF-2	Odsetek pacjentów otrzymujących APR w przypadku niepowodzenia leczenia w dniach 2-5 – stan BO i LR, ramię OND (na podstawie ankiety)	0%	<i>Additional dose of aprepitant</i>	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
Użyteczności				
U-1	Źródło danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia (Sun 2005)	Grunberg 1996	<i>Source of utility values</i>	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych

7.2. Wyniki dla porównania NEPA vs APR+OND

7.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

7.2.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z APR+OND (Tabela 65).

Tabela 65.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA		Całkowite – APR+OND		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

7.2.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z APR+OND (Tabela 66).

Tabela 66.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA		Całkowite – APR+OND		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy									
Wariant E-1									
Wariant E-2									
Wariant PA-1a									
Wariant PA-1b									
Wariant PD-1									
Wariant PD-2									
Wariant TF-1									
Wariant TF-2									
Wariant U-1									

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

7.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

[Redacted content]

7.2.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z APR+OND (Tabela 67).

Tabela 67.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA		Całkowite – APR+OND		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

7.2.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z APR+OND (Tabela 68).

Tabela 68.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA		Całkowite – APR+OND		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy									
Wariant E-1									
Wariant E-2									
Wariant PA-1a									
Wariant PA-1b									
Wariant PD-1									
Wariant PD-2									
Wariant TF-1									
Wariant TF-2									
Wariant U-1									

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

7.3. Wyniki dla porównania NEPA vs OND

7.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

7.3.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z OND (Tabela 69).

Tabela 69.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA			Całkowite – OND			Inkrementalne				Wnioskowa nie	
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

7.3.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z OND (Tabela 70).

Tabela 70.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA			Całkowite – OND			Inkrementalne				Wnioskowa nie	
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

7.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

7.3.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z OND (

Tabela 71).

Tabela 71.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – OND

Scenariusz	Całkowite – NEPA			Całkowite – OND			Inkrementalne					Wnioskowa nie
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

7.3.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z OND (Tabela 72).

Tabela 72.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – OND

Scenariusz	Całkowite – NEPA			Całkowite – OND			Inkrementalne				Wnioskowa	
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy												
Wariant E-1												
Wariant E-2												
Wariant PA-1a												
Wariant PA-1b												
Wariant PD-1												
Wariant PD-2												
Wariant TF-1												
Wariant TF-2												
Wariant U-1												

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

8. WALIDACJA

8.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione. Wartości testowane wraz z wynikami końcowymi zaprezentowano w aneksie (rozd. D.2).

8.2. Walidacja konwergencji

W celu porównania wyników modelu skonstruowanego na potrzeby niniejszej analizy z wynikami innych modeli ekonomicznych dotyczących tego samego problemu zdrowotnego, przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (opisany szczegółowo w aneksie – rozdz. C.1.1). W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono pozycji spełniających wymogi zawarte w § 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów, jakie muszą spełniać analizy [39].

W niniejszym rozdziale opisano odnalezione analizy ekonomiczne (zestawione w formie tabelarycznej w aneksie – rozdz. C.2) z wyszczególnieniem tych publikacji, które obejmowały interwencje pokrywające się ze schematami uwzględnionymi w niniejszej analizie, co umożliwiło częściową walidację wyników modelu.

W publikacji Annemans 2008 [60] populację docelową analizy stanowili pacjenci otrzymujący chemioterapię opartą na cisplatynie (>70 mg/m²) (HEC). Model Annemans 2008 został zaprojektowany w formie drzewa decyzyjnego, w którym przyjęto 6 cykli o długości 21 dni. Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności schematu trójlekowego, składającego się z aprepitantu, ondansetronu i deksametazonu w porównaniu z ondansetronem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem.

Doniesienie Avritscher 2010 [61] dotyczyło analizy kosztów-użyteczności dla populacji pacjentek z rakiem piersi otrzymujących chemioterapię zawierającą antracykliny oraz cyklofosfamid. Na potrzeby analizy skonstruowano model Markowa, w którym przyjęto 21-dniową długość cyklu. Oceniano efekty zdrowotne związane z wymiotami indukowanymi chemioterapią w ciągu 4 cykli dla schematów profilaktyki zawierającej palonosetron albo ondansetron w skojarzeniu: z deksametazonem, z deksametazonem oraz aprepitantem (dodanym w przypadku wystąpienia u pacjentki wymiotów w poprzednim cyklu CTH), z deksametazonem oraz aprepitantem (przez 3 dni).

Model Moore 2007 [62] zaprojektowany został w formie modelu Markowa, w którym przyjęto 28-dniową długość cyklu. Populację docelową stanowili pacjenci otrzymujący wysokoemetogenną chemioterapię opartą na cisplatynie (w maksymalnej dawce 70mg/m²). Oceniano efekty zdrowotne związane z wymiotami indukowanymi chemioterapią w ciągu 4 cykli dla trzech schematów: ondansetronu skojarzonego z deksametazonem, trójlekowego (aprepitant, ondansetron, deksametazon), standardowego (OND+DEX) i trójlekowego (jeżeli w poprzednim cyklu wystąpiło CINV).

Model Zbrozek 1994 [63] został zaprojektowany w postaci drzewa decyzyjnego. Populację docelową stanowili pacjenci otrzymujący wysokoemetogenną chemioterapię. Założono 24-godzinny horyzont czasowy analizy. Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności ondansetronu w porównaniu z metoklopramidem.

Ze względu na niezgodność horyzontu czasowego niniejszej analizy i publikacji publikacje Annemans 2008 [60], Avritscher 2010 [61], Moore 2007 [62] oraz Zbrozek 1994 [63], nie zostały one włączone do analizy porównawczej.

W modelu Humphreys 2013 [64] populacją docelową stanowili pacjenci otrzymujący chemioterapię z antracyklinami i cyklofosfamidem (MEC). Model został zaprojektowany w formie drzewa decyzyjnego. Założono 5-dniowy horyzont czasowy. Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności aprepitantu, ondansetronu i deksametazonu w porównaniu z ondansetronem, deksametazonem oraz metoklopramidem. Ze względu na fakt, iż populacja docelowa jest inna od populacji niniejszej analizy, publikacja nie została włączona do analizy porównawczej.

Model Lopes 2012 [65] został zaprojektowany w postaci drzewa decyzyjnego. Populację docelową stanowili pacjenci otrzymujący chemioterapię z cisplatyną ($\geq 70\text{mg/m}^2$). Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności aprepitantu, ondansetronu i granisetronu w porównaniu z ondansetronem i granisetronem. Założono 5-dniowy horyzont czasowy (podział na fazę ostrą i fazę późną). Ze względu na fakt, iż oceniane interwencje są niezgodne z interwencjami niniejszej analizy, publikacja nie została włączona do analizy porównawczej.

Model D'agostino 2015 [66] (opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego) został zaprojektowany w formie kohortowego modelu Markowa, którego stany obejmowały kompletną ochronę, całkowitą odpowiedź oraz niepewną odpowiedź. Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności netupitantu i palonosetronu (NEPA) w porównaniu z aprepitantem i palonosetronem (APR+PALO). Pacjentom nie podawano deksametazonu. Populację docelową analizy stanowili pacjenci otrzymujący wysokoemetogenną chemioterapię. Założono 5-dniowy horyzont czasowy analizy (podział na fazę ostrą i fazę późną).

W tabeli poniżej zestawiono wyniki zamieszczone w abstrakcie konferencyjnym D'agostino 2015 [66] oraz wyniki modelu zbudowanego na potrzeby niniejszej analizy, które wydają się być ze sobą zbieżne.

Tabela 73.
Wyniki modelu D'agostino 2015 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Dagostino 2015 [66]		Wyniki analizy*	
	NEPA		NEPA+DEX	
QALD	4,263		■	

* wartość wyznaczona przy założeniu, że liczba dni w roku wynosi 365,25

Wyniki niniejszego modelu uzyskane dla aprepitantu w skojarzeniu z ondansetronem i deksametazonem oraz ondansetronu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem porównano z rezultatami publikacji Lordick 2007 [67] oraz Chan 2014 [68].

Model Lordick 2007 [67] został zaprojektowany w postaci drzewa decyzyjnego. Analizę oparto o wyniki badania klinicznego aprepitantu oraz niemieckie dane kosztowe. Celem analizy było oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych aprepitantu w skojarzeniu z antagonistą receptora 5-HT₃ i deksametazonem w porównaniu do grupy kontrolnej (antagonista receptora 5-HT₃ w skojarzeniu z deksametazonem). Populację docelową analizy stanowili pacjenci otrzymujący wysokoemetogenną chemioterapię. Stany modelu obejmowały kompletną ochronę (brak wymiotów, brak leczenia ratunkowego oraz nudności <25 mm mierzone za pomocą 100 mm skali VAS), całkowitą odpowiedź (brak wymiotów, brak leczenia ratunkowego oraz nudności ≥25 mm mierzone za pomocą 100 mm skali VAS), niepełną odpowiedź (wystąpienie wymiotów lub leczenie ratunkowe). Obliczenia modelu Lordick 2007 zostały przeprowadzone w 5-dniowym horyzoncie czasowym (podział na fazę ostrą i fazę późną).

Wyniki analizy Lordick 2007 są zauważalnie niższe niż wyniki otrzymane w ramach niniejszego modelu (por. Tabela 74). Populacja docelowa obu analiz była zbliżona, uzyskane różnice mogą być zatem konsekwencją różnych rezultatów badań klinicznych, na których oparto oszacowanie skuteczności leków w porównywanych modelach.

Tabela 74.
Wyniki modelu Lordick 2007 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Lordick 2007 [67]		Wyniki analizy ^a	
	APR+5-HT ₃ RA +DEX	5-HT ₃ RA +DEX	APR+OND+DEX	OND+DEX
Kompletna odpowiedź ^b	67,5%	47,5%	■	■
QALY	0,0097	0,0080	■	■

a) wyznaczono dla wariantu E-2 analizy wrażliwości, w celu umożliwienia porównania z rezultatem modelu Lordick 2007

b) odpowiada sumie stanów CK i CO modelu

Model Chan 2014 [68] opracowano w celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych aprepitantu skojarzonego z antagonistą receptora 5-HT₃ z deksametazonem w porównaniu do grupy kontrolnej (antagonista receptora 5-HT₃ w skojarzeniu z deksametazonem). Model Chan 2014 [68] został zaprojektowany w postaci drzewa decyzyjnego. Populację docelową analizy stanowili pacjenci otrzymujący wysokoemetogenną chemioterapię. Obliczenia modelu Chan 2014 zostały przeprowadzone w takim samym horyzoncie czasowym, jak w modelu Lordick 2007.

Wyniki analizy Chan 2014 są niższe niż wyniki otrzymane w ramach modelu zbudowanego na potrzeby niniejszej analizy (por. Tabela 75), co wynika z rozbieżności między wartościami uzyskanymi w badaniach klinicznych stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności interwencji w obu modelach.

Tabela 75.
Wyniki modelu Chan 2014 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Chan 2014 [68]		Wyniki analizy ^a	
	APR+5-HT ₃ RA +DEX	5-HT ₃ RA +DEX	APR+OND+DEX	OND+DEX
Kompletna odpowiedź ^b	71,9%	59,8%	■	■
QALY	0,0099	0,0089	■	■

a) wyznaczono dla wariantu E-2 analizy wrażliwości, w celu umożliwienia porównania z rezultatem modelu Chan 2014

b) odpowiada sumie stanów CK i CO modelu

8.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed) pod kątem badań obserwacyjnych ukierunkowanych na ocenę występowania nudności i wymiotów u osób poddanych wysokoemetogenicnej chemioterapii. Odnaleziono 8 badań, przy czym żadne z nich nie obejmowało NEPA. Pięć spośród odnalezionych badań (Bloechl-Daum 2006 [69], Fabi 2003 [70], Glaus 2004 [71], Hilarius 2012 [72], Molassiotis 2008 [73]) pozwalały na ocenę występowania nudności i wymiotów w ogólnej populacji pacjentów poddanych chemioterapii, przy czym badanie Molassiotis 2008 odrzucono z powodu zbyt małej liczebności próby (łączna liczba pacjentów z HEC i MEC < 100). Pozostałe trzy z odnalezionych badań obejmowały populację ponad 1000 osób i pozwalały na ocenę skuteczności palonosetronu względem innych 5-HT₃ RA (ondansetron, granisetron, dolasetron): Schwartzberg 2011 [74], Hatoum 2012 [75], Lin 2012 [76].

Bloechl-Daum 2006 [69]

Badanie Bloechl-Daum 2006 miało na celu porównanie wpływu na jakość życia występowania epizodów ostrych oraz późnych nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią. Analizie podlegały osoby poddane działaniu chemioterapii o wysokim lub średnim potencjale emetogennym. Wieloośrodkowe badanie (obejmujące 14 placówek) zostało przeprowadzone prospektywnie. Pacjenci raportowali epizody nudności i wymiotów w dzienniczku. Ocenie podlegało 298 chorych (67 HEC, 231 MEC), z czego 96,6% otrzymywało leki będące antagonistami receptora 5-HT₃, natomiast 77,7% otrzymało kortykosteroidy. 250 pacjentów (85,6%) otrzymywało profilaktykę wymiotów i nudności w fazie późnej. 71% pacjentów otrzymujących 5-HT₃ RA oraz 55% chorych otrzymujących kortykosteroidy otrzymywało wymienione substancje przez co najmniej 3 dni. W związku z powyższym, walidację przeprowadzono względem rezultatów otrzymanych dla ramienia OND.

Stany modelu wykonanego na potrzeby niniejszej analizy nie pozwalają na wyodrębnienie pacjentów z nudnościami (niezależnie od wystąpienia wymiotów), w związku z czym w ramach walidacji

porównano wyłącznie odsetek pacjentów, u których wystąpiły epizody wymiotów. Raportowane w badaniu Bloechl-Daum 2006 wartości były porównywalne do odpowiedniej wartości uzyskanej w modelu, w odniesieniu do rezultatów dla fazy ostrej. Odsetek pacjentów z wymiotami w dniach 2 do 5 raportowany w badaniu utrzymywał się na względnie stałym poziomie, natomiast odsetek pacjentów z wymiotami w fazie późnej ogółem był niemal dwukrotnie wyższy niż średnia z poszczególnych dni (od 2 do 5 doby). Oznacza to, że połowa pacjentów doświadczyła wymiotów przynajmniej w jednym z dni fazy późnej, co stanowi ponad dwukrotnie wyższą wartość, niż rezultat uzyskany w modelu zbudowanym na potrzeby niniejszej analizy. Przyczyną takiego stanu prawdopodobnie są różnice w stosowanej chemioterapii, sposobie podawania leków zapobiegającym CINV czy leczeniu dodatkowym. Niezgodność może być również skutkiem trudnych w identyfikacji różnic populacyjnych pomiędzy pacjentami włączonymi do badania obserwacyjnego i badania RCT, na którym oparta została niniejsza analiza. Szczegółowe wyniki badania Bloechl-Daum 2006 w zestawieniu z wynikami modelu zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 76).

Tabela 76.
Wyniki badania Bloechl-Daum 2006 – walidacja zewnętrzna

Dzień po chemioterapii	Odsetek pacjentów z wymiotami (Bloechl-Daum 2006)	Wyniki analizy
	HEC	HEC
1	11,9%	██████████
2	27,6%	██████████
3	32,8%	██████████
4	24,1%	██████████
5	25,9%	██████████
2-5 (faza późna)	50,0%	██████████

* w modelu przyjęto wartość w poszczególnych dniach od 2 do 5 na poziomie wartości dla fazy późnej ogółem

Fabi 2003 [70]

Celem badania Fabi 2003 była ocena jednolitości terapii stosowanych w profilaktyce późnych wymiotów spowodowanych chemioterapią we włoskich centrach onkologicznych. Badanie obserwacyjne, trwające od 30 czerwca do 15 lipca 1999 zostało zaprojektowane w sposób prospektywny. Pacjenci włączeni do badania mieli ukończone 18 lat i byli w trakcie chemioterapii. Chorzy otrzymujący dodatkowo radioterapię, chemioterapię w wysokiej dawce, specjalne leczenie tygodniowe lub infuzję ciągłą przez okres 6 dni lub dłuższy, lub też pacjenci, którzy powtarzali cykl chemioterapii po 7 dniach, zostali wykluczeni z badania. Chorzy raportowali epizody nudności i wymiotów w dziennikach. Ocenie poddano 149 pacjentów (HEC:42, MEC: 72, LEC: 35).

Wyniki otrzymane w modelu dla ramienia OND wydają się być zbliżone do raportowanych w badaniu Fabi 2003. Różnice w podawanych lekach mogą mieć jednak znaczący wpływ na częstość występowania tego schorzenia. W publikacji nie podano szczegółowego opisu metod profilaktyki CINV stosowanych u pacjentów. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 77).

Tabela 77.
Wyniki badania Fabi 2003 – walidacja zewnętrzna

Parametr	Odsetek pacjentów z wymiotami (Fabi 2003)	Wyniki analizy
	HEC	HEC
	I cykl chemioterapii	
Wymioty – faza ostra	9,5% (4/42)	██████████
Wymioty – faza późna	18% (8/42)	██████████

Glaus 2004 [71]

Prospektywne badanie Glaus 2004 miało na celu ocenę występowania nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie chorych. Do badania włączono 249 pacjentów otrzymujących pierwszy cykl chemioterapii o średnim lub wysokim potencjale emetogennym (odpowiednio około 22% i 76%). Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali ondansetron (54%) lub tropisetron (42%). Ponadto 79% chorych otrzymywało deksametazon oraz 36% metoklopramid. Zestawienie wyników badania Glaus 2004 zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 78). Wyniki modelu wydają się być nieco niższe niż raportowane w badaniu. Prawdopodobnie jest to spowodowane istniejącymi różnicami w populacji, jak również w podawanych chemioterapeutykach oraz lekach przeciwwymiotnych.

Tabela 78.
Wyniki badania Glaus 2004 – walidacja zewnętrzna

Parametr	Wyniki badania Glaus 2004	Wyniki analizy
Wymioty w fazie ostrej	13%	██████████
Wymioty w fazie późnej	38%	██████████
Konieczność leczenia ratunkowego	8,6% (21/243)	██████████

Hilarius 2012 [72]

Badanie Hilarius 2012 zostało zaprojektowane jako prospektywne badanie wieloośrodkowe przeprowadzone w 9 szpitalach w Holandii. Miało na celu m.in. ocenę częstości występowania nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią oraz ich wpływu na jakość życia chorych. Chorzy włączeni do badania poddawani byli leczeniu chemioterapią o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. Dane dla co najmniej jednego cyklu chemioterapii dostępne były dla 275 pacjentów, z których 101 (37%) leczonych było chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym, 140 (51%) – chemioterapią o średnim potencjale emetogennym zawierającym antracyklinę oraz 34 (12%) – chemioterapią o średnim potencjale emetogennym nie zawierającym antracykliny. Pacjenci leczeni chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym, otrzymywali aprepitant w skojarzeniu z 5-HT₃ RA

i deksametazonem lub 5-HT₃ RA z deksametazonem lub sam 5-HT₃ RA (odpowiednio 15%, 55%, 25%).

Zestawienie wyników badania oraz niniejszego modelu zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 79). W odniesieniu do fazy ostrej w modelu otrzymano wyższy odsetek pacjentów z wymiotami, natomiast w odniesieniu do fazy późnej wyniki badania Hilarius 2012 wydają się być zbliżone do wyników analizy. Zaistniałe różnice mogą wynikać z rozbieżności między porównywanymi populacjami.

Tabela 79.
Wyniki badania Hilarius 2012 – walidacja zewnętrzna

Parametr	Wyniki badania Hilarius 2012	Wyniki analizy
	HEC	HEC
Wymioty w fazie ostrej		
I cykl chemioterapii (N=275)	3%	
II cykl chemioterapii (N=253)	3%	
III cykl chemioterapii (N=225)	1%	
Wymioty w fazie późnej		
I cykl chemioterapii (N=275)	19%	
II cykl chemioterapii (N=253)	13%	
III cykl chemioterapii (N=225)	21%	

Schwartzberg 2011 [74]

Celem badania Schwartzberg 2011 było określenie prawdopodobieństwa niekontrolowanych CINV u pacjentów otrzymujących jednodniową HEC i profilaktykę przeciwwymiotną obejmującą jednoczesne podanie APR (lub fosaprepitantu), 5-HT₃ RA i DEX. Przypadki CINV definiowano w oparciu o wystąpienie co najmniej jednego z kryteriów: zdiagnozowanie nudności lub/i wymiotów, konieczność nawadniania pacjenta (z wyłączeniem dnia CTH), konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (z wyłączeniem dnia CTH), podanie leku przeciwwymiotnego (z wyłączeniem dnia CTH). Analizę przeprowadzono w oparciu o bazę danych IMS LifeLink dla okresu od 1 stycznia 2006 r. do 30 czerwca 2010 r.

Zidentyfikowano łącznie 4552 pacjentów (9944 cykle), spośród których 978 (21,5%) w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej otrzymało schemat złożony z APR, 5-HT₃ RA I generacji i DEX, a pozostali analogiczną terapię opartą na podaniu PALO. Wśród pacjentów otrzymujących terapię opartą na podaniu jednego z 5-HT₃ RA I generacji, najczęściej podawany był ondansetron (63,1% cykli), następnie dolasetron oraz granisetron (odpowiednio 19,8% cykli i 17,1% cykli). W ramach walidacji porównano rezultaty otrzymane dla interwencji nie obejmującej PALO.

Wyniki badania Schwartzberg 2011 zestawiono z wynikami analizy ekonomicznej w poniższej tabeli (Tabela 80). Zaistniałe różnice pomiędzy wynikami modelu oraz wynikami badania Schwartzberg 2011

mogą być spowodowane między innymi odmienną definicją epizodów CINV w badaniu i modelu, jak również różnicami metodycznymi: w badaniu podano wynik regresji wieloczynnikowej oraz częstość występowania epizodów CINV w przeliczeniu na liczbę cykli CTH, podczas gdy wyniki analizy pochodzą z modelu i są podane w przeliczeniu na pacjentów.

Tabela 80.
Wyniki badania Schwartzberg 2011 – walidacja zewnętrzna

Parametr	Wynik badania Schwartzberg 2011 (odsetek cykli)	Wyniki analizy
Częstość występowania CINV	20,7%	[REDACTED]
Częstość leczenia ratunkowego	35,3%	[REDACTED]

Hatoum 2012 [75]

Celem publikacji Hatoum 2012 było określenie prawdopodobieństwa wystąpienia CINV u chorych otrzymujących cyklofosfamid w ramach terapii adjuwantowej z powodu raka piersi (BC CCLP) oraz leczonych karboplatiną (LC CRB) lub cisplatiną z powodu raka płuc (LC CIS). Chorzy włączeni do badania poddawani byli leczeniu chemioterapią o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. Ocenę przeprowadzono w oparciu o liczbę hospitalizacji lub wizyt w oddziałach ratunkowych zidentyfikowanych w drodze analizy bazy danych PharMetrics' (IMS LifeLink) dla okresu od 1 stycznia 2005 r. do 30 czerwca 2008 r.

Do badania Hatoum 2012 włączono 4868 przypadków BC CCLP, 5414 przypadków LC CRB oraz 1692 przypadki LC CIS, spośród których odpowiednio 61,5%, 66,6% i 77% pacjentów w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej otrzymało 5-HT3 RA I generacji, natomiast pozostali otrzymali PALO. W obu grupach możliwe było stosowanie monoterapii lub terapii skojarzonej z innym preparatem przeciwwymiotnym (DEX, APR lub DEX i APR). Okres obserwacji obejmował 6 miesięcy od podania CTH. Analizę wyników przeprowadzono metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej, z dostosowaniem wyników do wieku, płci, współwystępujących schorzeń oraz całkowitej dawki chemioterapeutyku lub liczby dni CTH. W ramach walidacji porównano rezultaty dla populacji LC CIS, określonej w badaniu jako grupa HEC (Tabela 81). Zaistniałe różnice między wynikami badania a wynikami modelu mogą być konsekwencją odmiennego sposobu raportowania wyników.

Tabela 81.
Wyniki badania Hatoum 2012 – walidacja zewnętrzna

Parametr	Wyniki badania Hatoum 2012	Wyniki analizy
Konieczność leczenia ratunkowego	grupa PALO: 16,4% grupa 5-HT3 RA I generacji: 22,6%	[REDACTED]

Lin 2012 [76]

Publikacja Lin 2012 dotyczyła tej samej próby pacjentów, co Hatoum 2012. Obie prace opierały się na danych z tego samego źródła i dotyczyły tego samego okresu obserwacji. Uwzględniono w nich taką samą liczbę chorych otrzymujących PALO (grupa badana), niemniej jednak różniły się wielkością populacji w grupie kontrolnej, tj. otrzymującej 5-HT3 RA I generacji (ondansetron, granisetron, dolasetron).

Do badania Lin 2012 włączono 3606 chorych z BC CCLP, 4497 przypadków LC CRB oraz 1154 przypadki LC CIS, a odsetek stosujących terapię opartą na podaniu jednego z 5-HT3 RA I generacji, wyniósł odpowiednio 48,3%, 59,8% i 66,2%. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, możliwe było stosowanie monoterapii lub terapii skojarzonej z innym preparatem przeciwwymiotnym (DEX, APR lub DEX i APR). W badaniu Lin 2012 – podobnie jak w Hatoum 2012 – analizę wyników przeprowadzono metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej, z dostosowaniem wyników do wieku, płci, współwystępujących schorzeń oraz całkowitej dawki chemioterapeutyku lub liczby dni CTH. W ramach walidacji porównano rezultaty dla populacji LC CIS, określonej w badaniu jako grupa HEC (Tabela 81). Zaistniałe różnice między wynikami badania a wynikami modelu mogą być konsekwencją odmiennego sposobu raportowania wyników.

Tabela 82.
Wyniki badania Lin 2012 – walidacja zewnętrzna

Parametr	Wyniki badania Lin 2012	Wyniki analizy
Konieczność leczenia ratunkowego	grupa PALO: 16,4% grupa 5-HT3 RA I generacji: 21,7%	

9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Porównanie NEPA vs APR+OND

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie NEPA vs OND

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. OGRANICZENIA

Przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w trakcie opracowywania analizy ekonomicznej:

1. Schematy postępowania w Polsce w celu profilaktyki CINV nie są jednoznacznie określone. Przyjęta w niniejszej analizie ścieżka leczenia została opracowana w oparciu o zalecenia PTOK oraz wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów. W ramach analizy wrażliwości testowano różne warianty postępowania z pacjentem.
2. Skuteczność porównywanych interwencji w poszczególnych dobach w okresie od 2 do 5 doby po podaniu CTH modelowano w oparciu o dane dotyczące efektywności obserwowanej w całej fazie późnej. W ten sposób pacjenci, u których analizowane punkty końcowe występowały tylko przez część tego okresu, nie zostali uwzględnieni w grupie osób z danym punktem końcowym w fazie późnej. W konsekwencji skuteczność porównywanych interwencji w kolejnych dniach może być zaniżona, co może wpływać na uzyskane wyniki dla poszczególnych schematów.
3. Efektywność profilaktyki ondansetronem (podawanym w skojarzeniu z deksametazonem lub aprepitantem i deksametazonem) oszacowano w oparciu o badania RCT, w których OND podawano pierwszego dnia w dawce 32 mg i.v., 30-60 min przed podaniem chemioterapii (dawka wycofana z obrotu ze względów bezpieczeństwa). W ramach głównego scenariusza niniejszej analizy zastosowano dawkę dożylną na poziomie ok. 12 mg (zgodnie z wynikami ankiet) – niższym niż dawkowanie w badaniach włączonych do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1], na podstawie których oszacowano efektywność ondansetronu. Ponadto założono, że część pacjentów otrzyma ondansetron w postaci doustnej, w dawce ok. 9 mg (na podstawie ankiety). Z powodu braku stosownych danych, efekty zdrowotne dla OND w formie doustnej przyjęto na poziomie efektywności OND w formie dożylniej.
4. W większości badań RCT włączonych do analizy klinicznej ondansetron podawano wyłącznie w dniu CTH, bez kontynuacji profilaktyki przeciwwymiotnej w kolejnych dniach. W celu uwzględnienia aktualnej praktyki w Polsce, w niniejszej analizie przyjęto za wynikami ankiety, że u części pacjentów (69% w ramieniu OND oraz 42% w ramieniu APR+OND) podawanie ondansetronu jest kontynuowane przez kilka kolejnych dni, nie różnicując przy tym poszczególnych schematów pod względem skuteczności.
5. Oceny efektywności kosztowej schematu NEPA+DEX względem OND+DEX dokonano w oparciu o rezultaty porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio te dwie interwencje. Ponadto populacje pacjentów włączonych do badań ujętych w porównaniu pośrednim częściowo różniły się względem dawki cisplatyny, którą leczono pacjentów (≥ 50 mg/m² oraz ≥ 70 mg/m²

odpowiednio w badaniach dla interwencji oraz dla porównania pośredniego), co wpływa na zwiększenie niepewności uzyskanych wyników.

6. Odsetek pacjentów przyjmujących ondansetron w formie doustnej i dożylniej oraz wielkość dawki w dniu podania chemioterapii oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonej ankiety. Wartości tych parametrów testowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości przyjmując wartości skrajne (100% podania dożylnego w dawce 8 mg oraz 100% podania doustnego w dawce 24 mg).
7. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oszacowano w oparciu o badanie przeprowadzone w populacji kobiet z rakiem jajowodu lub otrzewnej. Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów obojga płci z dowolnym typem nowotworu. Niemniej jednak przyjęte wartości oparto na najlepszych odnalezionych danych źródłowych.
8. Jednym z czynników ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów związanych z chemioterapią jest wystąpienie CINV w czasie poprzedniego cyklu chemioterapii, co może mieć wpływ na dawkowanie leków przeciwwymiotnych oraz skuteczność terapii. Ze względu na brak danych dotyczących kształtowania się efektywności porównywanych interwencji w zależności od wspomnianych czynników przyjęto, że dostępne dane odzwierciedlają skuteczność analizowanych leków dla dowolnego cyklu chemioterapii.

11. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności netupitantu/palonosetronu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce 50 mg/m² lub wyższej.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2016 [1], na których oparto oszacowanie skuteczności poszczególnych interwencji przeciwwymiotnych, uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym, zakwalifikowani do otrzymania HEC zawierającej cisplatynę. Odsetek kobiet kształtował się na poziomie od 33% do 49%, natomiast średni wiek wynosił od 54 do 58 lat (w badaniu Hesketh 2014 podano jedynie medianę wieku, wynoszącą 53 lata w grupie NEPA oraz 55,5 lat w grupie APR+OND), zależnie od badania i grupy. Ponadto w dwóch badaniach włączonych do analizy klinicznej niewielka część pacjentów była wcześniej eksponowana na działanie CTH (od 7% do 15% zależnie od badania i grupy), przy czym żadne z tych badań nie dotyczyło NEPA. W szczególności oznacza to, że otrzymane wyniki analizy przybliżają w największym stopniu populację poddaną pierwszemu cyklowi chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym zawierającej cisplatynę w dawce nie mniejszej niż 50 mg/m². W ramach badania Gralla 2014 [77] dokonano oceny skuteczności NEPA w kolejnych cyklach CTH. Obserwacje przeprowadzono na pacjentach leczonych od 1 do 6 cyklami CTH, spośród których 24% otrzymało chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym. Całkowitą odpowiedź na leczenie zapobiegające CINV w fazie ogólnej uzyskało 81% pacjentów w 1 cyklu CTH do 91% w 6 cyklu CTH, przy czym w podgrupie osób otrzymujących HEC odsetek ten mieścił się w zakresie od 79% do 91%. Można zatem wnioskować, że skuteczność NEPA w kolejnych cyklach CTH będzie kształtowała się na podobnym poziomie.

Określenie standardowego schematu postępowania w profilaktyce CINV było utrudnione ze względu na szeroki zakres możliwego dawkowania ondansetronu. Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach ondansetron w pierwszym dniu chemioterapii można podać doustnie w dawce 8 mg co 12 godzin, lub dożylnie godzinę przed podaniem chemioterapii dawce 8 mg lub 0,15 mg/kg m.c., a powtarzane stosowanie antagonisty 5-HT₃ w kolejnych dniach jest zasadne wyłącznie w przypadku frakcjonowania leku o wysokim potencjale emetogennym (leki przeciwwymiotne powinny być stosowane odpowiednio do potencjału emetogennego każdego dnia chemioterapii oraz – o ile to konieczne – przez 2 dni po jej zakończeniu). Dodatkowo nie ma określonego standardu postępowania ratunkowego w przypadku HEC. Ze względu na brak jednoznacznych schematów postępowania w profilaktyce nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią z zastosowaniem wysokich dawek cisplatyny, przyjęta w niniejszej analizie ścieżka leczenia została opracowana w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród lekarzy onkologów celem wskazania najczęściej stosowanych opcji

terapeutycznych. W szczególności schemat dawkowania ondansetronu zarówno w profilaktyce fazy ostrej, jak i w profilaktyce fazy późnej określono bazując w głównej mierze na rezultatach badania ankietowego. W analizie podstawowej w profilaktyce fazy ostrej przyjęto średnią dawkę OND oszacowaną na podstawie wyników przeprowadzonej ankiety [REDAKTOWANE], z kontynuacją podawania OND u ok. [REDAKTOWANE] w okresie od 2 do 5 doby po CTH. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki zmiany schematu dawkowania ondansetronu w profilaktyce obu faz. Równocześnie z powodu braku danych nie różnicowano poszczególnych schematów dawkowania ondansetronu pod względem skuteczności, przyjmując efektywność OND na podstawie rezultatów analizy klinicznej. W większości badań RCT włączonych do analizy klinicznej ondansetron podawano wyłącznie w 1. dniu, w dawce wynoszącej 32 mg i.v. Tylko w jednym badaniu podawanie OND było kontynuowane w kolejnych dobach (od 2 do 4) w dawce 16 mg p.o. Na liście leków refundowanych w ramach chemioterapii figuruje ondansetron w postaci syropu, czopków, tabletek oraz roztworu do wstrzykiwań. W analizie nie uwzględniono kosztów ondansetronu dostępnego w postaci syropu oraz tabletek w dawce poniżej 8 mg. Należy jednak zaznaczyć, iż brak uwzględnienia w obliczeniach jednej z postaci ondansetronu wydaje się uzasadnione z uwagi na fakt, iż ondansetron w syropie dedykowany jest do stosowania u dzieci, natomiast populację docelową w przeprowadzanej analizie stanowią osoby dorosłe. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zalecana dawka dobową ondansetronu wynosi 8 mg, stąd też przyjęto, iż pacjenci wybiorą stosowanie jednej tabletki zamiast dwóch, chociażby z przyczyn praktycznych.

W ramach analizy wrażliwości zidentyfikowano duży wpływ na końcowe rezultaty źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Przyjęcie wartości użyteczności na podstawie danych z publikacji Grunberg 1996 wiąże się ze wzrostem wartości ICUR o [REDAKTOWANE] dla porównania NEPA względem OND oraz [REDAKTOWANE] dla porównania ocenianej interwencji z APR+OND, [REDAKTOWANE].

Analizując wyniki tego scenariusza należy jednak pamiętać, że w publikacji Grunberg 1996 raportowano użyteczności tylko dwóch stanów zdrowia: chemioterapii bez CINV oraz chemioterapii z CINV, w związku z czym na potrzeby analizy przyjęto założenie, że użyteczność stanów całkowita kontrola (CK) oraz całkowita odpowiedź na leczenie (CO) jest taka sama i kształtuje się na poziomie wartości uzyskanej w badaniu opisanym w artykule Grunberg 1996 dla chemioterapii bez CINV. Tymczasem w analizie podstawowej, w której użyteczności stanów zdrowia oszacowano w oparciu o publikację Sun 2005, stany CK oraz CO różnią się znacznie pod względem przypisanej im wartości użyteczności. Zniwelowanie różnic w jakości życia pacjentów w obu stanach przełożyło się na znaczny wzrost wartości ICUR ze względu na istotną przewagę NEPA nad komparatorami w zakresie odsetka pacjentów z całkowitą kontrolą nudności i wymiotów. Należy jednak podkreślić, że bardziej wiarygodne są oszacowania oparte na publikacji Sun 2005 ze względu na większą liczebność badanej grupy oraz większą szczegółowość analizowanych stanów, pozwalających dokładniej przybliżyć stany uwzględnione w modelu.

[Redacted content]

12. BIBLIOGRAFIA

1. Niemczyk-Szechowska P, Chlebda D, Jagielska J, Czarnecka M, Szewczyk K, Ryś P. (2016) Analiza kliniczna. Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatynę o wysokim potencjale emetogennym.
2. Potemski P, Krzakowski M, Duchnowska R, Głogowska I, Jarosz J, Kapała A, Kawecki A, Kłęk S, Kowalski DM, Łacko A, Misiak M, Windyga J, Wysocki P. J. (2013) PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Leczenie wspomagające. TOM 1. Aktualizacja na dzień 26.02.2015. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet_2014_2015.pdf (28.4.2015).
3. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, Danso MA, Jordan K, Somerfield MR, Kris MG. (2015) ASCO 2015. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J. Clin. Oncol.*
4. Laszlo J. (1982) Treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy. *Cancer treatment reviews*. 9(Suppl B):3–9.
5. MASCC. (2006) Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 17(1):20–28.
6. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, Daniele B, De Pouvourville G, Rubenstein EB, Daugaard G. (2004) Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 100(10):2261–2268.
7. Laszlo J. (1983) Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. *Drugs* 25(Suppl.1):1–7.
8. Aapro M, Gralla RJ, Herrstedt J, Molassiotis A, Roila F. (2016) MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016. Dostęp: http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.1.pdf (2.3.2016).
9. Łuczak J, Leppert W. (2003) Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkologia* 7(7):504–527.
10. Rojas C, Li Y, Zhang J, Stathis M, Alt J, Thomas AG, Cantoreggi S, Sebastiani S, Pietra C, Slusher BS. (2010) The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335(2):362–368.
11. ChPL Akynzeo (netupitant/palonosetron). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003728/WC500188432.pdf (2.10.2015).
12. EMA. Authorisation details. Akynzeo. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003728/human_med_001862.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (2.10.2015).
13. MZ. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku (Dz. Urz. Min. Zdr. 2016.48). Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/48/akt.pdf (28.4.2016).
14. ChPL Atossa (ondansetron). Dostęp: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.egis.pl%2Fpobierz%2F11%2Fatossa-charakterystyka-produktu-leczniczego&ei=QgZLVYKpN4iPU57VgcgH&usg=AFQjCNH_BWm6qBxJx607gfH2tI8YTOa0jg&bvm=bv.92765956,d.d24 (7.5.2015).
15. ChPL Ondansetron Bluefish 4 mg (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/OndansetronBluefish_tabl_4mg.pdf.
16. ChPL Ondansetron Kabi (ondansetron). Dostęp: http://fresenius.pl/usr/itemserver/pdf/2011/inne-leki-dozylnie/ondansetron_kabi_chpl_2.09.2011.pdf.
17. ChPL Setronon 8 mg (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Setronon_tablpowl_8mg.pdf.
18. ChPL Zofran tabletki (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_tabletki.pdf (7.5.2015).
19. ChPL Zofran Zydis 4 i 8 mg (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_Zydis.pdf.
20. ChPL Zofran czopki (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_czopki_16mg.pdf.
21. ChPL Zofran syrop (ondansetron). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Zofran_syrop_4mg5ml.pdf.

22. ChPL Ondansetron Accord (ondansetron). Dostęp: <http://bazalekow.info/ondansetron-accord-2mgml-5909990822256>.
23. ChPL Emend (aprepitant). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf (6.5.2015).
24. WHOCC. ATC/DDD Index Dexamethasone. Dostęp: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=H02AB02&showdescription=yes (6.5.2015).
25. ChPL Dexapolcort (deksametazon). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Dexapolcort_aerazol_028mgg.pdf (7.5.2015).
26. ChPL Dexaven (deksametazon). Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexaven_spc.pdf (7.5.2015).
27. ChPL Pabi-Dexamethasone tabletki (deksametazon). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> (7.5.2015).
28. NCCN. (2016) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (28.4.2016).
29. NHS. (2014) Clinical guideline for the use of Anti-emetics for the prevention and treatment of chemotherapy induced emesis. Dostęp: <http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/CancerServices/ClinicalGuidelineAntiEmetic.pdf> (29.4.2015).
30. ChPL Ivemend (fosaprepitant). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000743/WC500037153.pdf.
31. ChPL Emend (aprepitant). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf (6.5.2015).
32. ChPL Dexapolcort (deksametazon). Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/dexapolcort_spc.pdf.
33. Lista leków refundowanych - obwieszczenia Ministra Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (28.4.2016).
34. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (29.1.2016).
35. Indeks Leków MP. Dostęp: <http://indeks.mp.pl/> (29.1.2016).
36. Zarządzenie Nr 19/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-192015dgl,6375.html> (2.2.2016).
37. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> (2.2.2016).
38. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/%5C> (8.3.2016).
39. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (25.4.2013).
40. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia | Agencja Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> (29.2.2016).
41. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, Lisyanskaya A, Gralla RJ. (2014) Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann. Oncol.* 25(7):1340–1346.
42. Börjeson S, Hursti TJ, Peterson C, Fredrikson M, Fürst CJ, Avall-Lundqvist E, Steineck G. (1997) Similarities and differences in assessing nausea on a verbal category scale and a visual analogue scale. *Cancer Nurs* 20(4):260–266.
43. Franic DM, Pathak DS, Gafni A. (2003) Are health states «timeless»? A case study of an acute condition: post-chemotherapy nausea and vomiting. *J Eval Clin Pract* 9(1):69–82.
44. Grunberg SM, Srivastava A, Grunberg KJ, Weeks J. (2002) Intensity of chemotherapy-induced emesis and overall survival as determinants of a global utility score. *Support Care Cancer* 10(8):624–629.
45. Grunberg SM, Boutin N, Ireland A, Miner S, Silveira J, Ashikaga T. (1996) Impact of nausea/vomiting on quality of life as a visual analogue scale-derived utility score. *Support Care Cancer* 4(6):435–439.
46. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, Wolf JK, Bevers MW, Smith JA, Wharton JT, Rubenstein EB. (2005) Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 13(4):219–227.

47. ChPL Cisplatin Actavis (cisplatyna). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30024> (31.3.2016).
48. ChPL Cisplatin Caduceus (cisplatyna). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=31683> (31.3.2016).
49. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459> (31.3.2016).
50. ChPL Cisplatin Kabi (cisplatyna). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33093> (31.3.2016).
51. ChPL Cisplatin Mylan (cisplatyna). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28273> (31.3.2016).
52. ChPL Cisplatin Teva (cisplatyna). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21427> (31.3.2016).
53. ChPL Cisplatinum Accord (cisplatyna). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23986> (31.3.2016).
54. Niemczyk-Szechowska P, Chlebda D, Jagielska J, Czarnecka M, Szewczyk K, Ryś P. (2016) Analiza problemu decyzyjnego. Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię zawierającą cisplatynę o wysokim potencjale emetogennym.
55. ChPL Kalipoz prolongatum (chlorek potasu). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3275> (9.3.2016).
56. ChPL Kalium effervescens bezcukrowy (cytrynian potasu + wodorowęglan potasu). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3284> (9.3.2016).
57. ChPL Metoclopramidum Polpharma (metoklopramid). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4344> (9.3.2016).
58. ChPL Torecan (tetyloperazyna p.o.). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6730> (15.3.2016).
59. ChPL Torecan (tetyloperazyna p.r.). Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24832> (15.3.2016).
60. Annemans L, Strens D, Lox E, Petit C, Malonne H. (2008) Cost-effectiveness analysis of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Belgium. *Support Care Cancer* 16(8):905–915.
61. Avritscher EBC, Shih Y-CT, Sun CC, Gralla RJ, Grunberg SM, Xu Y, Elting LS. (2010) Cost-utility analysis of palonosetron-based therapy in preventing emesis among breast cancer patients. *J Support Oncol* 8(6):242–251.
62. Moore S, Tumej J, Wojtanowski S, Flowers C. (2007) Cost-effectiveness of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy. *Value Health* 10(1):23–31.
63. Zbrozek AS, Cantor SB, Cardenas MP, Hill DP Jr. (1994) Pharmacoeconomic analysis of ondansetron versus metoclopramide for cisplatin-induced nausea and vomiting. *Am J Hosp Pharm* 51(12):1555–1563.
64. Humphreys S, Pellissier J, Jones A. (2013) Cost-effectiveness of an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer in the UK. *Cancer Manag Res* 5:215–224.
65. Lopes G, Burke T, Pellissier J, Zhang X-H, Dedhiya S, Chan A. (2012) Aprepitant for Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: An Economic Analysis for Singapore. *Value in Health Regional Issues* 1(1):66–74.
66. D'agostino P, Cawston H, Bourhis F, Turini M, Ruffo P, Mcguire A. (2015) Fixed Combination Netupitant And Palonosetron Is A Cost-Effective Intervention For The Prevention Of Chemotherapy-Induced Nausea And Vomiting In The Uk. *Value Health* 18(7):A461.
67. Lordick F, Ehken B, Ihbe-Heffinger A, Berger K, Krobot KJ, Pellissier J, Davies G, Deuson R. (2007) Health outcomes and cost-effectiveness of aprepitant in outpatients receiving antiemetic prophylaxis for highly emetogenic chemotherapy in Germany. *Eur. J. Cancer* 43(2):299–307.
68. Chan SL, Jen J, Burke T, Pellissier J. (2014) Economic analysis of aprepitant-containing regimen to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy in Hong Kong. *Asia Pac J Clin Oncol* 10(1):80–91.
69. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. (2006) Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J. Clin. Oncol.* 24(27):4472–4478.
70. Fabi A, Barduagni M, Lauro S, Portalone L, Mauri M, Marinis F, Narduzzi C, Tonini G, Giampaolo M, Pacetti U, Paoloni F, Cognetti F. (2003) Is delayed chemotherapy-induced emesis well managed in oncological clinical practice? An observational study. *Support Care Cancer* 11(3):156–161.

71. Glaus A, Knipping C, Morant R, Böhme C, Lebert B, Beldermann F, Glawogger B, Ortega PF, Hüsler A, Deuson R. (2004) Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective. *Support Care Cancer* 12(10):708–715.
72. Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, van den Heuvel JJG, Gundy CM, Aaronson NK. (2012) Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. *Support Care Cancer* 20(1):107–117.
73. Molassiotis A, Saunders MP, Valle J, Wilson G, Lorigan P, Wardley A, Levine E, Cowan R, Loncaster J, Rittenberg C. (2008) A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. *Support Care Cancer* 16(2):201–208.
74. Schwartzberg L, Jackson J, Jain G, Balu S, Buchner D. (2011) Impact of 5-HT(3) RA selection within triple antiemetic regimens on uncontrolled highly emetogenic chemotherapy-induced nausea/vomiting. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 11(4):481–488.
75. Hatoum HT, Lin S-J, Buchner D, Cox D. (2012) Comparative clinical effectiveness of various 5-HT3 RA antiemetic regimens on chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with hospital and emergency department visits in real world practice. *Support Care Cancer* 20(5):941–949.
76. Lin S-J, Hatoum HT, Buchner D, Cox D, Balu S. (2012) Impact of 5-HT3 receptor antagonists on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 12:215.
77. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, Borroni ME, Jordan K. (2014) A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann. Oncol.* 25(7):1333–1339.
78. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp (16.2.2016).
79. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (16.2.2016).
80. Cost-Effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (16.2.2016).
81. The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/> (16.2.2016).
82. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (16.2.2016).
83. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 8:50.
84. Curran D, Pozzo C, Zaluski J, Dank M, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, Wenczl M, Goker E, Bugat R. (2009) Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res* 18(7):853–861.
85. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, Kulasingam S. (2009) Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecol. Oncol.* 113(2):216–220.
86. Kuchuk I, Bouganim N, Beusterien K, Grinspan J, Vandermeer L, Gertler S, Dent SF, Song X, Segal R, Mazzarello S, Crawley F, Dranitsaris G, Clemons M. (2013) Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 142(1):101–107.
87. Kuenstner S, Langelotz C, Budach V, Possinger K, Krause B, Sezer O. (2002) The comparability of quality of life scores. a multitrait multimethod analysis of the EORTC QLQ-C30, SF-36 and FLIC questionnaires. *Eur. J. Cancer* 38(3):339–348.
88. Lachaine J, Yelle L, Kaizer L, Dufour A, Hopkins S, Deuson R. (2005) Chemotherapy-induced emesis: quality of life and economic impact in the context of current practice in Canada. *Support Cancer Ther* 2(3):181–187.
89. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 95(6):683–690.
90. Maric DM, Jovanovic DM, Golubicic IV, Nagorni-Obradovic LJ, Stojsic JM, Pekmezovic TD. (2010) Psychological well-being in advanced NSCLC patients in Serbia: impact of sociodemographic and clinical factors. *Neoplasma* 57(1):1–7.
91. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
92. Shabaruddin FH, Chen L-C, Elliott RA, Payne K. (2013) A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 31(4):277–288.
93. Shen Y, Liu L, Chiang JS, Meng Z, Garcia MK, Chen Z, Peng H, Bei W, Zhao Q, Spelman AR, Cohen L. (2015) Randomized, placebo-controlled trial of K1 acupoint acustimulation to prevent cisplatin-induced or oxaliplatin-induced nausea. *Cancer* 121(1):84–92.
94. Shingler SL, Swinburn P, Lloyd A, Diaz J, Isbell R, Manson S, Benson C. (2013) Elicitation of health state utilities in soft tissue sarcoma. *Qual Life Res* 22(7):1697–1706.

95. Sun C, Brown AJ, Jhingran A, Frumovitz M, Ramondetta L, Bodurka DC. (2014) Patient preferences for side effects associated with cervical cancer treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer* 24(6):1077–1084.
96. Yeo W, Mo FKF, Suen JJS, Ho WM, Chan SL, Lau W, Koh J, Yeung WK, Kwan WH, Lee KKC, Mok TSK, Poon ANY, Lam KC, Hui EK, Zee B. (2009) A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 113(3):529–535.
97. Asukai Y, Valladares A, Camps C, Wood E, Taipale K, Arellano J, Cassinello A, Sacristán JA, Dilla T. (2010) Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: results for the non-squamous histology population. *BMC Cancer* 10:26.
98. Kang HJ, Loftus S, Taylor A, DiCristina C, Green S, Zwaan CM. (2015) Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 16(4):385–394.
99. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, Carides A, Webb T, Schmoll H-J. (2010) Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 18(4):423–431.
100. Rapoport BL. (2014) Efficacy of a triple antiemetic regimen with aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effects of gender, age, and region. *Curr Med Res Opin* 30(9):1875–1881.
101. Stein K, Sugar C, Velikova G, Stark D. (2007) Putting the «Q» in quality adjusted life years (QALYs) for advanced ovarian cancer - An approach using data clustering methods and the internet. *Eur. J. Cancer* 43(1):104–113.
102. Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, Rubenstein EB, Borden CL, Basen-Engquist K, Munsell MF, Kavanagh JJ, Gershenson DM. (2002) Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol. Oncol.* 87(1):118–128.
103. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. (2009) Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br. J. Cancer* 101(3):387–389.
104. Grunberg SM, Weeks J, Magnan WF, Herndon J, Naughton ML, Blackwell KL, Wood ME, Christian DL, Perry MC, Dees EC, Reed E, Marshall ME. (2009) Determination of utility scores for control of chemotherapy-induced nausea or vomiting - CALGB 309801. *Journal of Supportive Oncology* 7(5.):
105. Shiroya T, Fukuda T, Tsutani K. (2009) Health utility scores of colorectal cancer based on societal preference in Japan. *Qual Life Res* 18(8):1095–1103.

13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Intensywność nudności wg kryteriów WHO [2].....	14
Tabela 2.	Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [2]	14
Tabela 3.	Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [2]	15
Tabela 4.	Zasady dotyczące postępowania ratunkowego w przypadku niepowodzenia profilaktyki przeciwwymiotnej CINV [2].....	16
Tabela 5.	Schematy dawkowania porównywanych interwencji – na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	30
Tabela 6.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	31
Tabela 7.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych	32
Tabela 8.	Sposób kalkulacji wystąpienia poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.....	37
Tabela 9.	Dane dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego NEPA vs APR+OND w populacji HEC CIS – analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2016 [1]	38
Tabela 10.	Dane dotyczące skuteczności (całkowita odpowiedź na leczenie) dla porównania bezpośredniego NEPA vs APR+OND w populacji HEC CIS ≥ 70 mg/m ² – analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2016 [1] [DANE POUFNE].....	39
Tabela 11.	Bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia – porównanie NEPA vs APR+OND	39
Tabela 12.	Rozkład na stany w ramieniu APR+OND – porównanie NEPA vs APR+OND	40
Tabela 13.	Ilorazy szans dla porównania NEPA vs APR+OND.....	40
Tabela 14.	Dane dotyczące skuteczności dla porównania pośredniego NEPA vs OND w populacji HEC CIS – analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2016 [1]	41
Tabela 15.	Bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia – porównanie NEPA vs OND	42
Tabela 16.	Rozkład na stany w ramieniu OND – porównanie NEPA vs OND	42
Tabela 17.	Ilorazy szans dla porównania NEPA vs OND	42
Tabela 18.	Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Sun 2005	43
Tabela 19.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu	44
Tabela 20.	Użyteczności stanów zdrowia – wartości zastosowane w analizie wrażliwości (wariant U-1)	45
Tabela 21.	Sposób finansowania aprepitantu i ondansetronu – profilaktyka fazy ostrej.....	46
Tabela 22.	Schemat dawkowania NEPA oraz APR – profilaktyka fazy ostrej	47
Tabela 23.	Schemat dawkowania ondansetronu – profilaktyka fazy ostrej	47
Tabela 24.	Schemat dawkowania aprepitantu – profilaktyka fazy późnej.....	48
Tabela 25.	Schemat dawkowania deksametazonu w profilaktyce fazy późnej.....	48
Tabela 26.	Schemat dawkowania ondansetronu w profilaktyce fazy późnej – ramię OND oraz APR+OND.....	49
Tabela 27.	Udział formy doustnej i doodbytniczej OND wśród pacjentów stosujących ondansetron w profilaktyce fazy późnej.....	49
Tabela 28.	Odsetek pacjentów otrzymujących dodatkowe leki z powodu braku odpowiedzi na leczenie (ambulatorium)	50
Tabela 29.	Schemat dawkowania ondansetronu podanego z powodu braku odpowiedzi na leczenie (ambulatorium)	51
Tabela 30.	Schemat dawkowania aprepitantu, potasu, metoklopramidu i tietyloperazyny podanych z powodu braku odpowiedzi na leczenie (ambulatorium).....	51
Tabela 31.	Odsetek pacjentów otrzymujących dodatkowe leki z powodu konieczności leczenia ratunkowego.....	52
Tabela 32.	Schemat dawkowania aprepitantu i ondansetronu podanych z powodu konieczności leczenia ratunkowego	52

Tabela 33. Cena zbytu netto, urzędowa cena zbytu, cena hurtowa oraz cena detaliczna opakowania NEPA	53
Tabela 34. Koszt opakowania NEPA uwzględniony w analizie	53
Tabela 35. Uwzględnione w analizie ceny leków refundowanych w ramach chemioterapii.....	53
Tabela 36. Sprzedaż leków uwzględnionych w analizie, refundowanych w ramach chemioterapii	54
Tabela 37. Koszt jednostkowy uwzględnionych w analizie substancji czynnych refundowanych w ramach katalogu chemioterapii	54
Tabela 38. Uwzględnione w analizie ceny leków refundowanych w ramach sprzedaży aptecznej	54
Tabela 39. Sprzedaż leków uwzględnionych w analizie, refundowanych w ramach sprzedaży aptecznej.....	55
Tabela 40. Koszt jednostkowy uwzględnionych w analizie substancji czynnych refundowanych w ramach katalogu otwartego	56
Tabela 41. Udział sprzedaży ondansetronu w rozróżnieniu na drogę podania – katalog chemioterapii oraz sprzedaży aptecznej.....	56
Tabela 42. Uwzględniony w analizie koszt leku nierefundowanego	57
Tabela 43. Koszty jednostkowe uwzględnione w wycenie stanów zdrowia	57
Tabela 44. Uwzględnione w modelu koszty stanów zdrowia	58
Tabela 45. Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	60
Tabela 46. Wyniki oceny klinicznej – porównanie NEPA względem APR+OND	62
Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN].....	63
Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN].....	64
Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN].....	65
Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN].....	66
Tabela 51. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND	67
Tabela 52. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND	69
Tabela 53. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND	71
Tabela 54. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND	73
Tabela 55. Wyniki oceny klinicznej – porównanie NEPA względem OND.....	75
Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN]	76
Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN].....	77
Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN]	78
Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN].....	79
Tabela 60. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND	80
Tabela 61. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND.....	82
Tabela 62. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND	84
Tabela 63. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND.....	86
Tabela 64. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	88
Tabela 65. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	90
Tabela 66. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	91

Tabela 67.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	93
Tabela 68.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	94
Tabela 69.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	96
Tabela 70.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	97
Tabela 71.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – OND	99
Tabela 72.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – OND	100
Tabela 73.	Wyniki modelu D’agostino 2015 – walidacja konwergencji	103
Tabela 74.	Wyniki modelu Lordick 2007 – walidacja konwergencji	103
Tabela 75.	Wyniki modelu Chan 2014 – walidacja konwergencji	104
Tabela 76.	Wyniki badania Bloechl-Daum 2006 – walidacja zewnętrzna	105
Tabela 77.	Wyniki badania Fabi 2003 – walidacja zewnętrzna	106
Tabela 78.	Wyniki badania Glaus 2004 – walidacja zewnętrzna	106
Tabela 79.	Wyniki badania Hilarius 2012 – walidacja zewnętrzna	107
Tabela 80.	Wyniki badania Schwartzberg 2011 – walidacja zewnętrzna	108
Tabela 81.	Wyniki badania Hatoum 2012 – walidacja zewnętrzna	108
Tabela 82.	Wyniki badania Lin 2012 – walidacja zewnętrzna	109
Tabela 83.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	130
Tabela 84.	Wyniki oceny klinicznej – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)	133
Tabela 85.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN] (analiza dodatkowa)	134
Tabela 86.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN] (analiza dodatkowa)	135
Tabela 87.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN] (analiza dodatkowa)	136
Tabela 88.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN] (analiza dodatkowa)	137
Tabela 89.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)	138
Tabela 90.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)	140
Tabela 91.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)	142
Tabela 92.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)	144
Tabela 93.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	146
Tabela 94.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	147
Tabela 95.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – APR+OND	149
Tabela 96.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – APR+OND	150
Tabela 97.	Wyniki oceny klinicznej – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa)	151
Tabela 98.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN] (analiza dodatkowa)	152
Tabela 99.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN] (analiza dodatkowa)	153

Tabela 100. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN] (analiza dodatkowa)	154
Tabela 101. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN] (analiza dodatkowa).....	155
Tabela 102. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa)	156
Tabela 103. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa).....	158
Tabela 104. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa)	160
Tabela 105. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa).....	162
Tabela 106. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	164
Tabela 107. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	165
Tabela 108. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	167
Tabela 109. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS.....	168
Tabela 110. Lista uczestników badania ankietowego.....	169
Tabela 111. Podsumowanie wyników badania opinii wśród lekarzy onkologów na temat najczęściej stosowanego postępowania przeciwwymiotnego w HEC.....	170
Tabela 112. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych	173
Tabela 113. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie MEDLINE.....	173
Tabela 114. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	174
Tabela 115. Kryteria włączenia i wykluczenia badań użyteczności stanów zdrowia	177
Tabela 116. Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z CINV w bazie MEDLINE	177
Tabela 117. Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z CINV w bazie CEAR (liczba wyników na dzień 13 stycznia 2016).....	178
Tabela 118. Badania odrzucone po analizie pełnych tekstów – przegląd użyteczności stanów zdrowia związanych z CINV	184
Tabela 119. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	192
Tabela 120. Walidacja wewnętrzna modelu (perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS).....	195

Spis wykresów

Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	67
Wykres 2. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	68
Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	69
Wykres 4. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	70
Wykres 5. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	71
Wykres 6. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	72
Wykres 7. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS.....	73

Wykres 8. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	74
Wykres 9. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	80
Wykres 10. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	81
Wykres 11. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	82
Wykres 12. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	83
Wykres 13. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	84
Wykres 14. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	85
Wykres 15. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	86
Wykres 16. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	87
Wykres 17. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)	138
Wykres 18. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)	139
Wykres 19. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)	140
Wykres 20. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)	141
Wykres 21. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)	142
Wykres 22. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)	143
Wykres 23. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)	144
Wykres 24. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)	145
Wykres 25. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)	156
Wykres 26. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)	157
Wykres 27. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)	158
Wykres 28. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)	159
Wykres 29. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)	160
Wykres 30. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)	161
Wykres 31. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)	162
Wykres 32. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)	163

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu	29
---------------------------------	----

Rysunek 2. Numeracja ćwiartek układu współrzędnych.....	34
Rysunek 3. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych.....	176
Rysunek 4. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w CINV.....	191

14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 83.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 36)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 62), rozdz. 6 (str. 75)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 7 (str. 88)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. C.1.1 (str. 173)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5 (str. 62), rozdz. 6 (str. 75)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5 (str. 62), rozdz. 6 (str. 75)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5 (str. 62), rozdz. 6 (str. 75)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 9–Tabela 44
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 59)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5 (str. 62), rozdz. 6 (str. 75), rozdz. 7.2 (str. 89), rozdz. 7.3 (str. 95)
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5 (str. 62), rozdz. 6 (str. 75), rozdz. 7.2 (str. 89), rozdz. 7.3 (str. 95)
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Dotyczy porównania NEPA vs OND – rozdz. 6 (str. 75)
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Dotyczy porównania NEPA vs OND – rozdz. 6 (str. 75)
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników k, o których mowa w pkt 2.	Dotyczy porównania NEPA vs OND – rozdz. 6 (str. 75)
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. C.1.2 (str. 177)	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 64 (str. 88)	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 64 (str. 88)	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 7.2 (str. 89)	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5 (str. 62), rozdz. 6 (str. 75), rozdz. 7.2 (str. 89), rozdz. 7.3 (str. 95)	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 5 (str. 62), rozdz. 6 (str. 75), rozdz. 7.2 (str. 89), rozdz. 7.3 (str. 95)	
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6 (str. 30)	
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. C.1.1 (str. 173), rozdz. C.1.2 (str. 177)	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 12 (str. 119)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Badanie ankietowe – Aneks B (str. 169)

ANEKS A. WYNIKI ANALIZY – FINANSOWANIE NEPA I APR W RAMACH LISTY A WLR

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej przy założeniu, że zarówno NEPA, jak i APR podane w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej będą finansowane w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę. Pozostałe założenia analizy nie różnią się w stosunku do przyjętych w głównym scenariuszu.

A.1. Wyniki dla porównania NEPA vs APR+OND

A.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych



Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania NEPA oraz APR+OND przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 84).

Tabela 84.
Wyniki oceny klinicznej – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)

Lek	NEPA Średnia [CI95%]	APR+OND Średnia [CI95%]
	QALY	
Wartości bezwzględne	█	█
Różnica względem NEPA	█	█

A.1.2. Wyniki analizy podstawowej

A.1.2.1 Wyniki z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego



[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 85).

Tabela 85.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN] (analiza dodatkowa)

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	APR+OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 86).

Tabela 86.

Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN] (analiza dodatkowa)

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	APR+OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

A.1.2.2 Wyniki bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 87).

Tabela 87.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN] (analiza dodatkowa)

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	APR+OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 88).

Tabela 88.

Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND [PLN] (analiza dodatkowa)

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	APR+OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

A.1.3. Analiza PSA

A.1.3.1 Wyniki z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

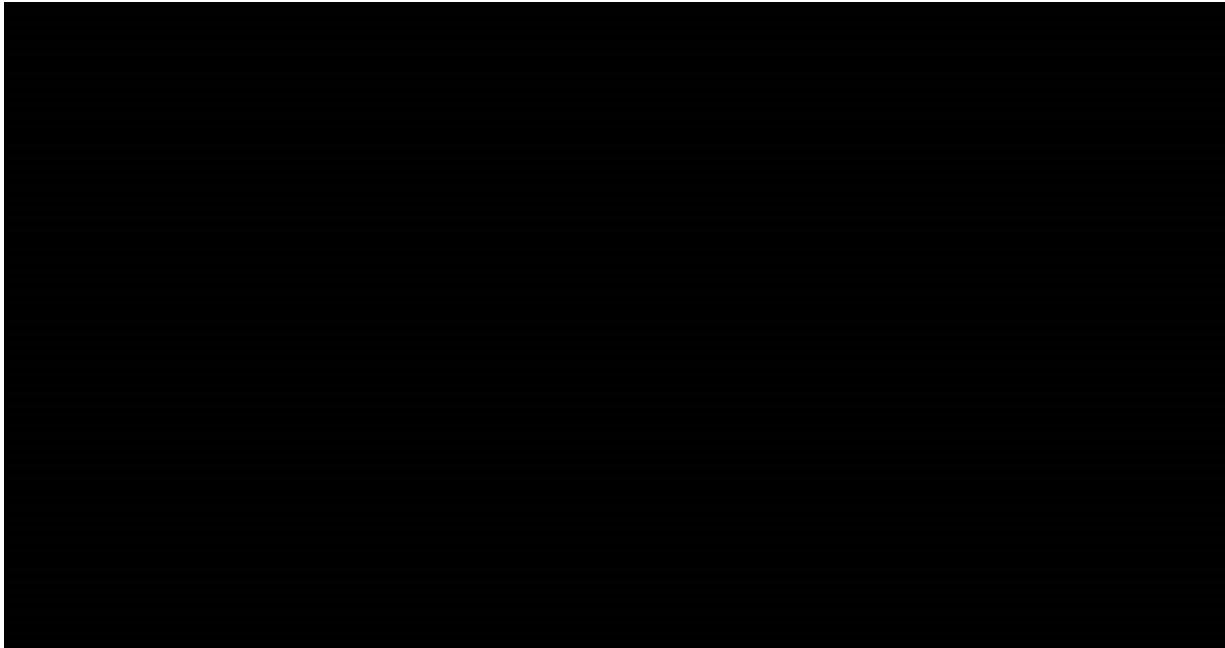
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 17.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)

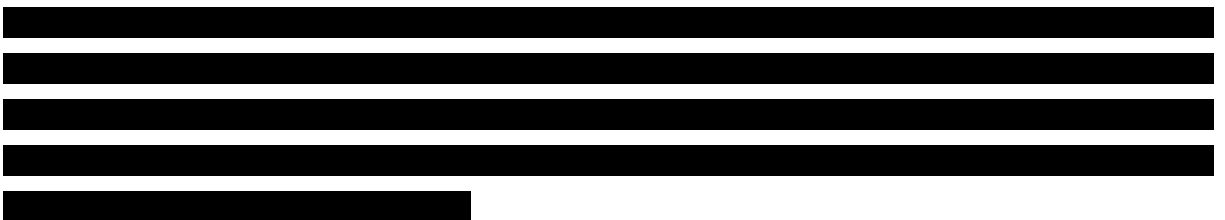


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 89).

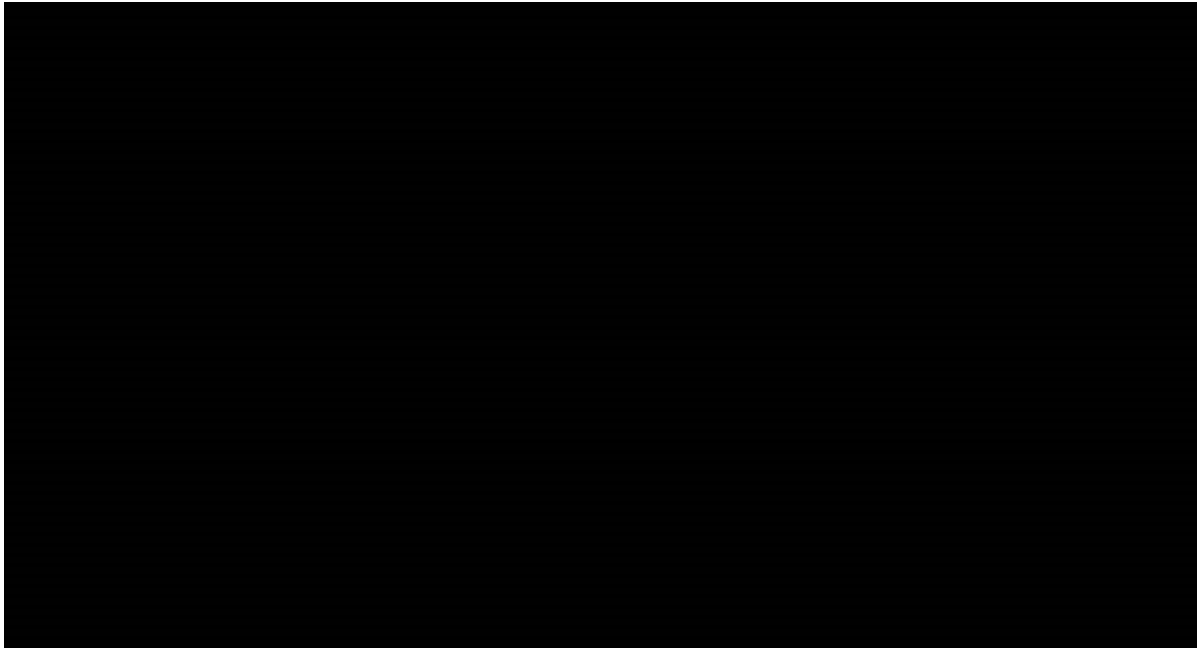
Tabela 89.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs APR+OND	■	■	■	■

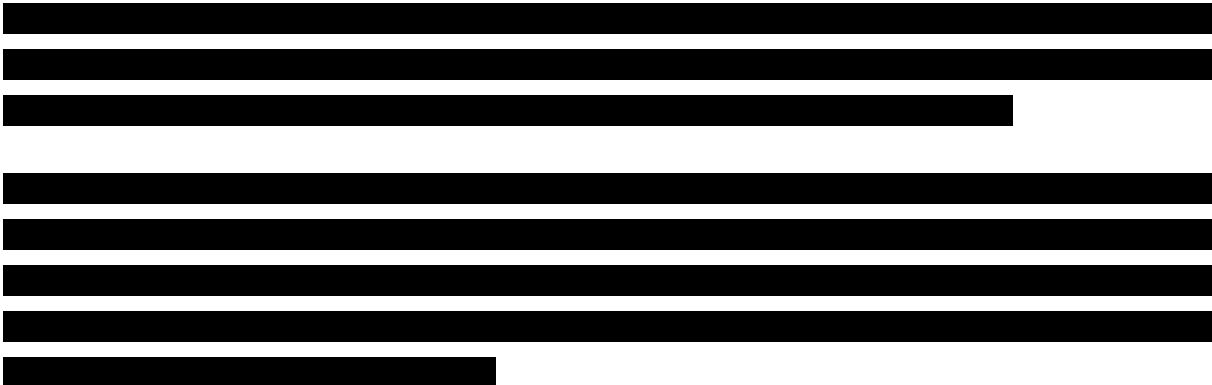
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i APR+OND.



Wykres 18.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS
(analiza dodatkowa)

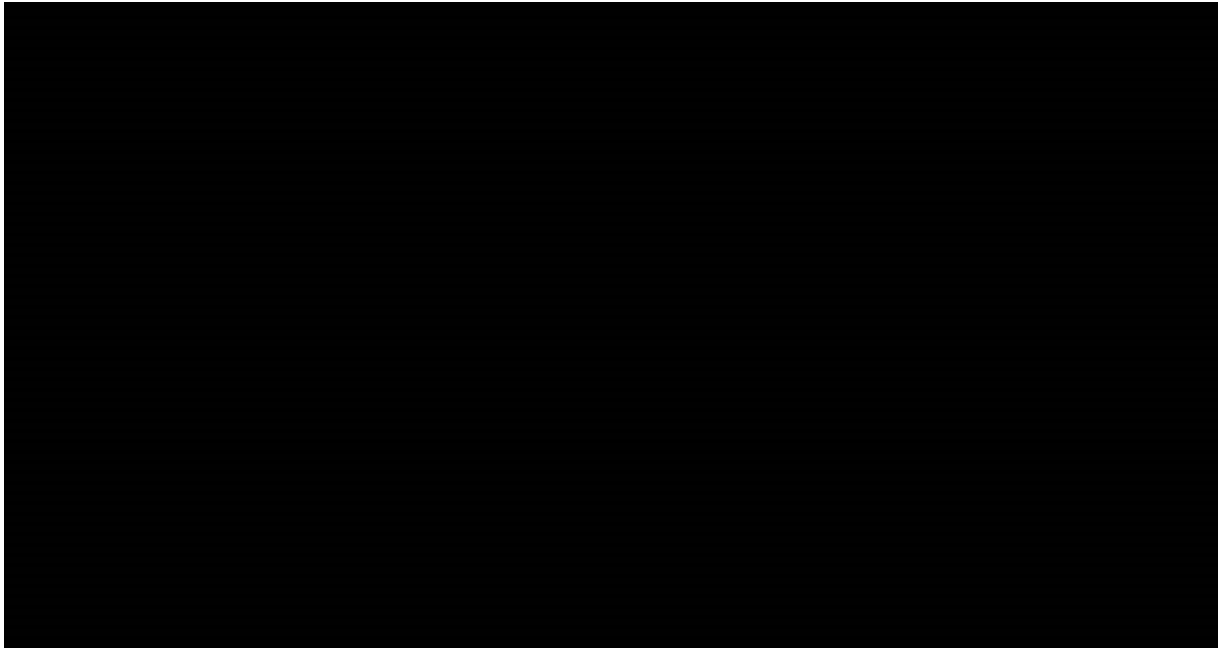


Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta



Wykres 19.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)



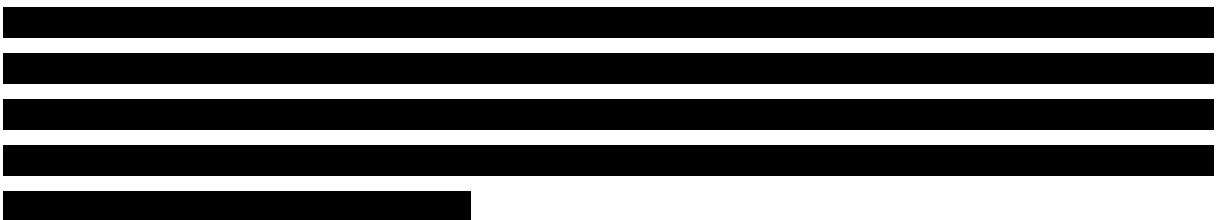
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 90).

Tabela 90.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)

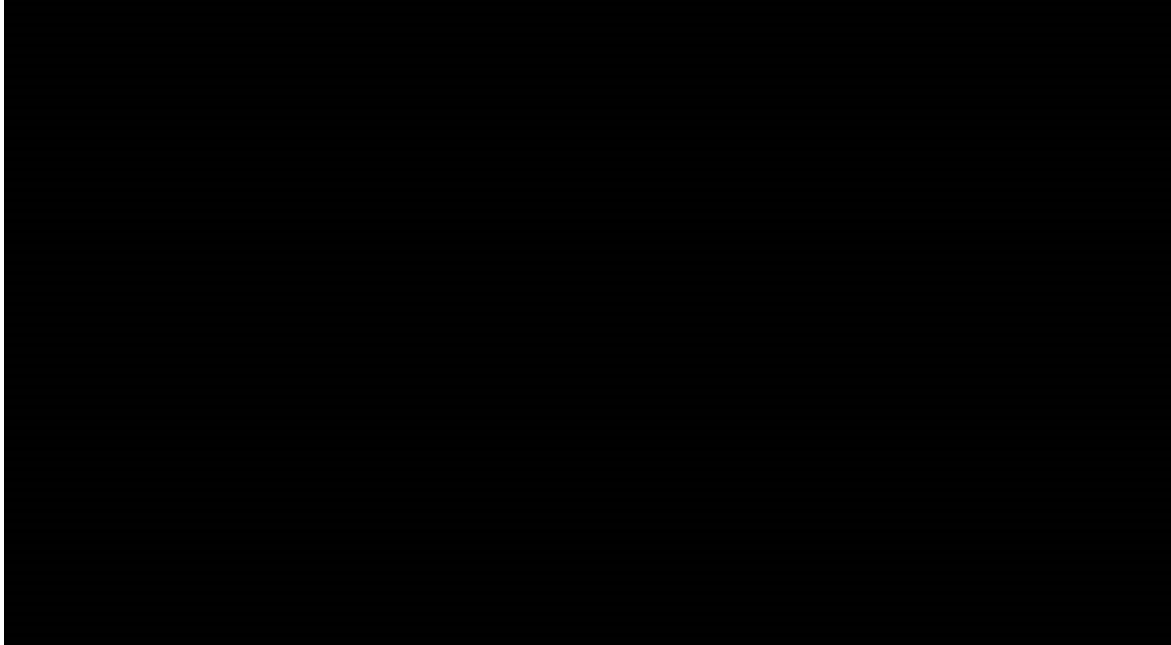
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs APR+OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i APR+OND.



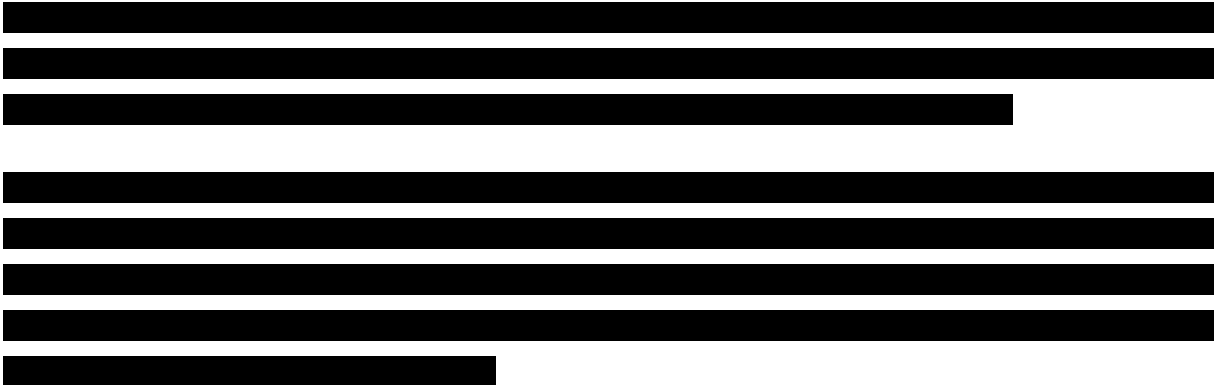
Wykres 20.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)



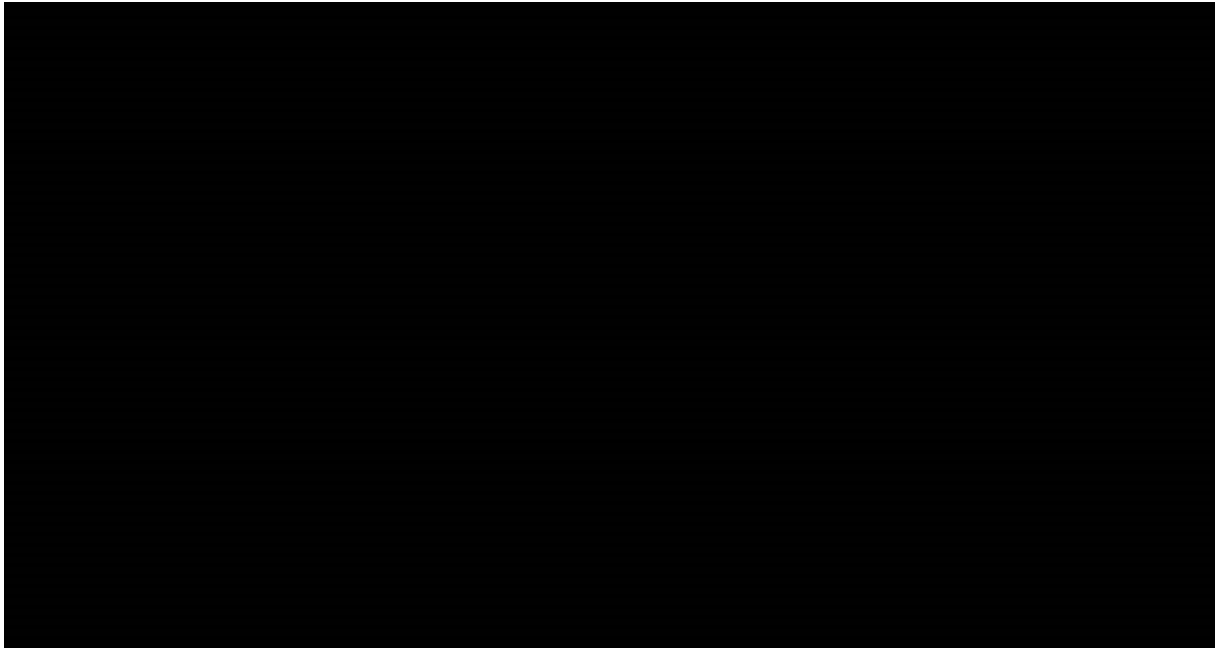
A.1.3.2 Wyniki bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego



Wykres 21.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)



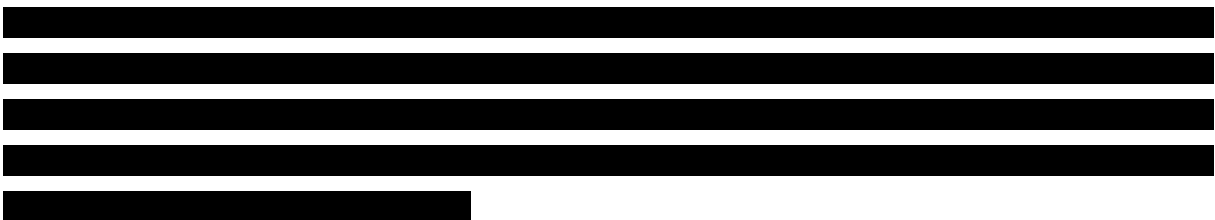
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 91).

Tabela 91.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)

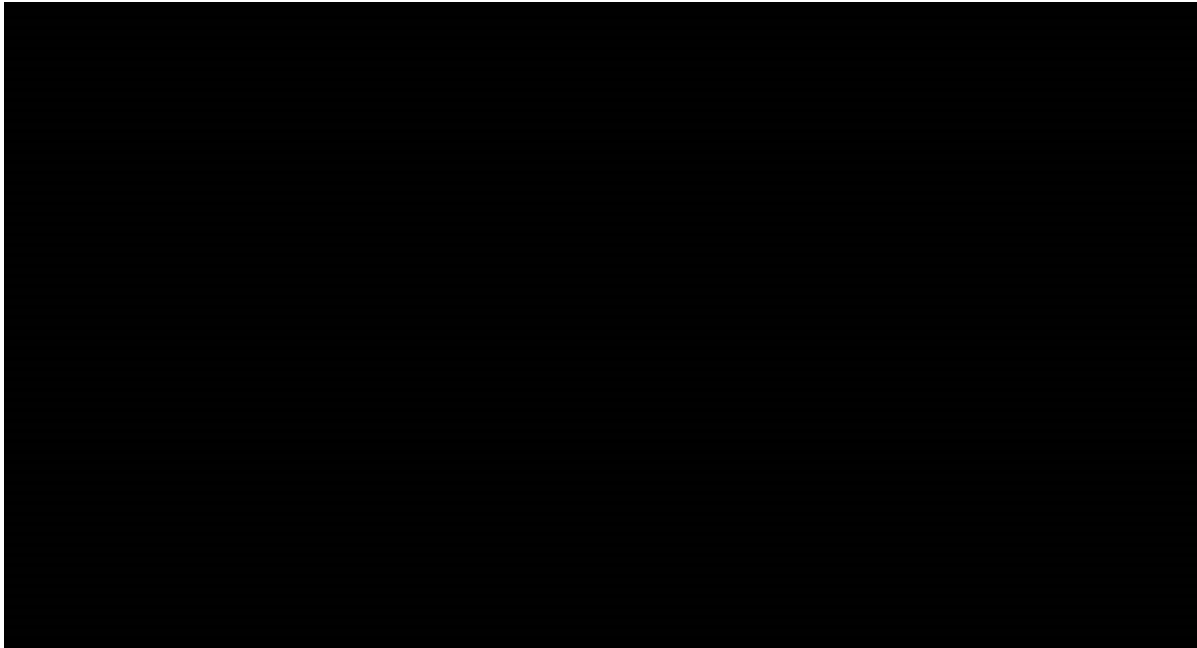
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs APR+OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i APR+OND.

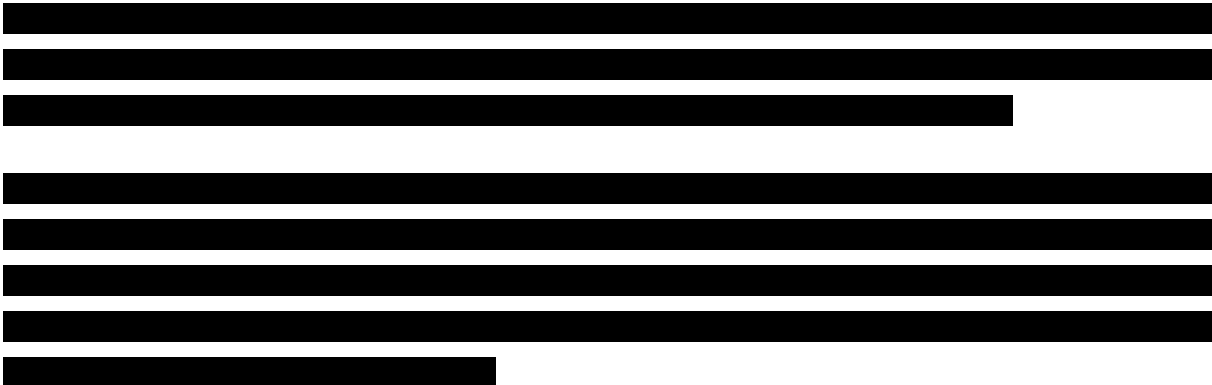


Wykres 22.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)

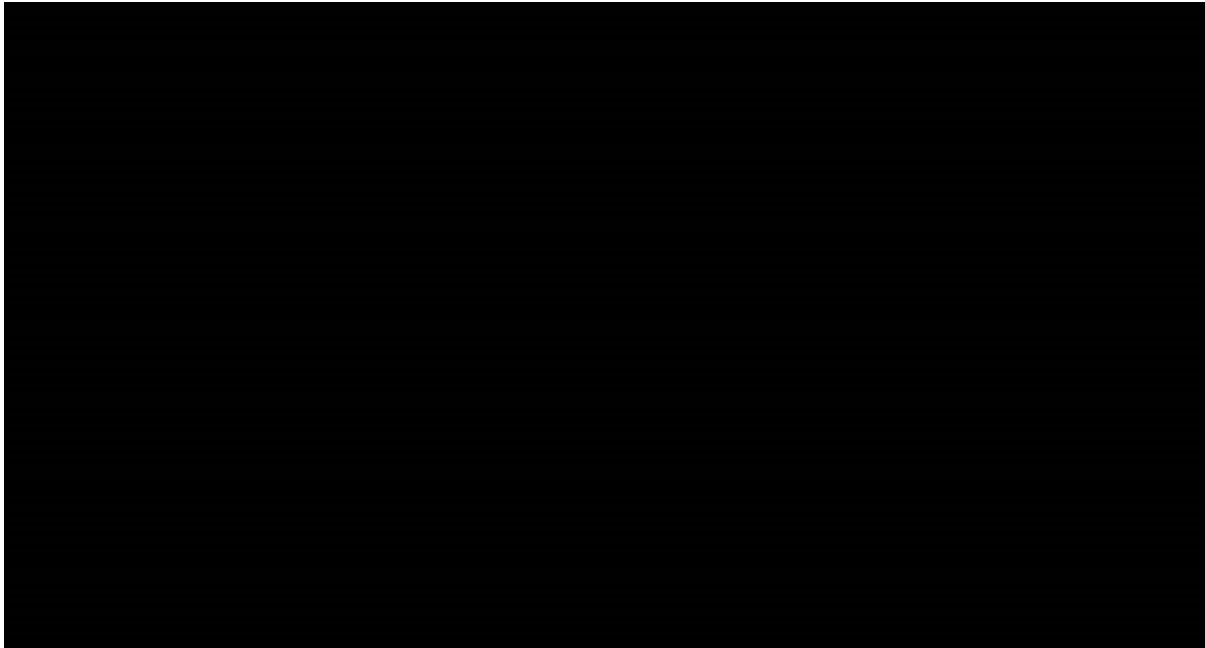


Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta



Wykres 23.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)



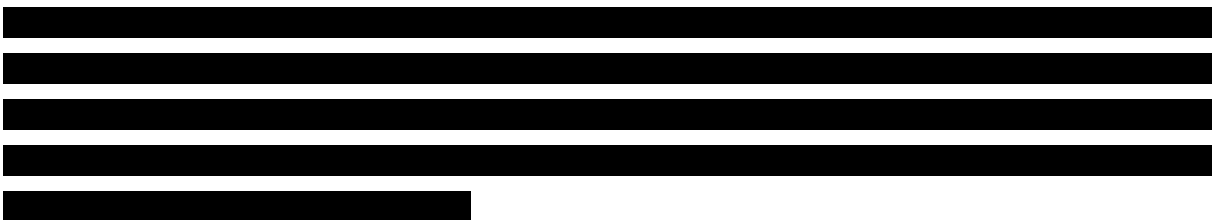
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 92).

Tabela 92.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem APR+OND (analiza dodatkowa)

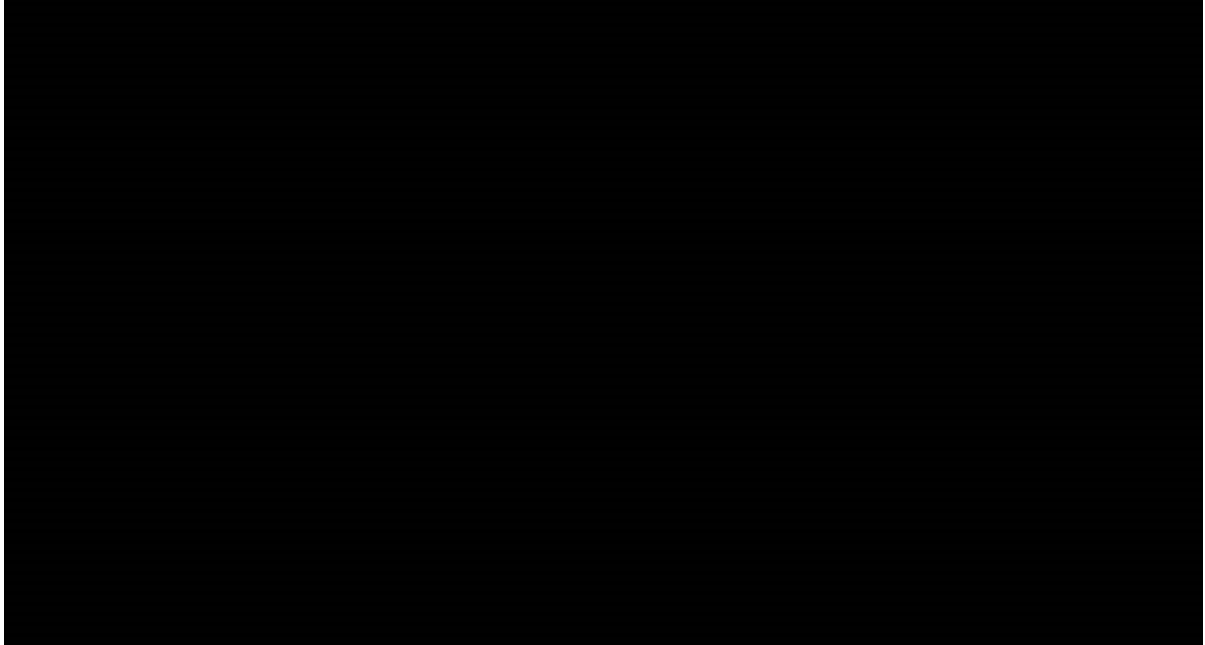
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs APR+OND	██████	██████	██████	██████

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i APR+OND.



Wykres 24.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)



A.1.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

A.1.4.1 Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z APR+OND (Tabela 93).

Tabela 93.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA		Całkowite – APR+OND		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z APR+OND (Tabela 94).

Tabela 94.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA		Całkowite – APR+OND		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

A.1.4.2 Wyniki bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z APR+OND (Tabela 95).

Tabela 95.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – APR+OND

Scenariusz	Całkowite – NEPA		Całkowite – APR+OND		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy									
Wariant E-1									
Wariant E-2									
Wariant PA-1a									
Wariant PA-1b									
Wariant PD-1									
Wariant PD-2									
Wariant TF-1									
Wariant TF-2									
Wariant U-1									

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z APR+OND (Tabela 96).

Tabela 96.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs APR+OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – APR+OND

Scenariusz	Całkowite – NEPA		Całkowite – APR+OND		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

A.2. Wyniki dla porównania NEPA vs OND

A.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text]

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania NEPA oraz OND przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 97).

Tabela 97.
Wyniki oceny klinicznej – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa)

Lek	NEPA Średnia [CI95%]	OND Średnia [CI95%]
QALY		
Wartości bezwzględne	[Redacted]	[Redacted]
Różnica względem NEPA	[Redacted]	[Redacted]

A.2.2. Wyniki analizy podstawowej

A.2.2.1 Wyniki z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 98).

Tabela 98.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN]
(analiza dodatkowa)

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla CUR			[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 99).

Tabela 99.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN] (analiza dodatkowa)

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla CUR			[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

A.2.2.2 Wyniki bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 100).

Tabela 100.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN]
(analiza dodatkowa)

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt deksametazonu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CUR	[redacted]	[redacted]	
Cena zbytu netto NEPA		[redacted]	
Cena progowa dla CUR			[redacted]
ICUR			[redacted]
Cena progowa dla ICUR			[redacted]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 101).

Tabela 101.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND [PLN] (analiza dodatkowa)

Kategoria	NEPA Średnia [CI95%]	OND Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy ostrej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - profilaktyka fazy późnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt deksametazonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnej - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dodatkowych leków - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne koszty - niepowodzenie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto NEPA		[REDACTED]	
Cena progowa dla CUR			[REDACTED]
ICUR			[REDACTED]
Cena progowa dla ICUR			[REDACTED]

A.2.3. Analiza PSA

A.2.3.1 Wyniki z uwzględnieniem RSS

Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

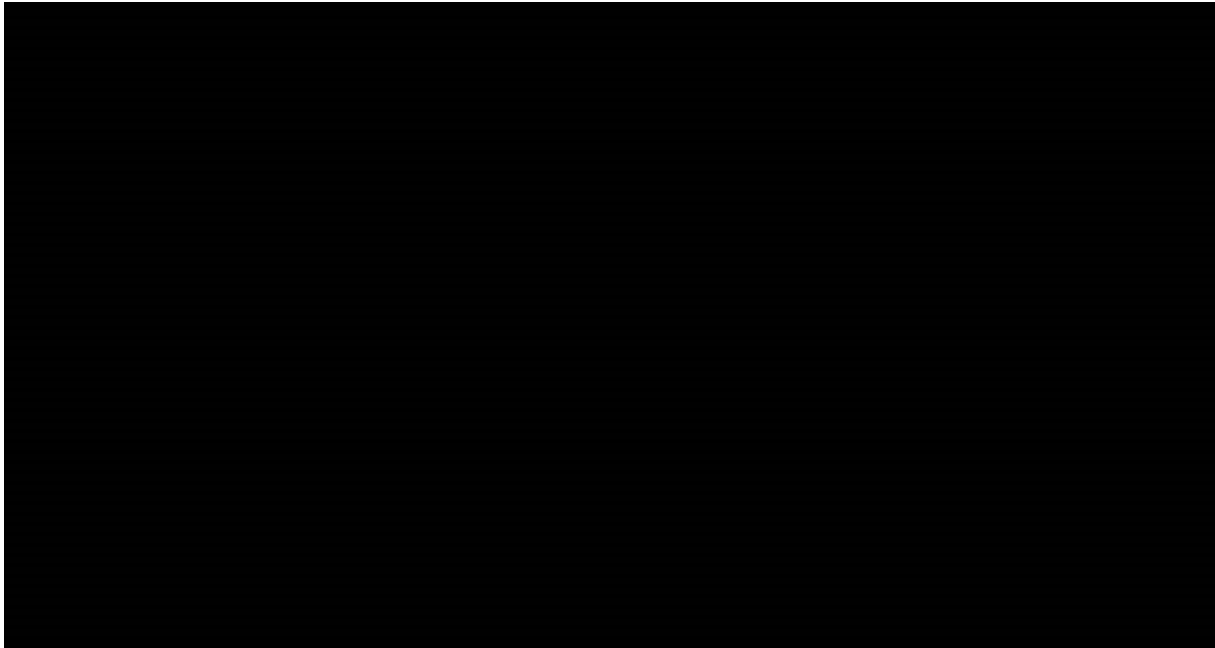
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 25.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)

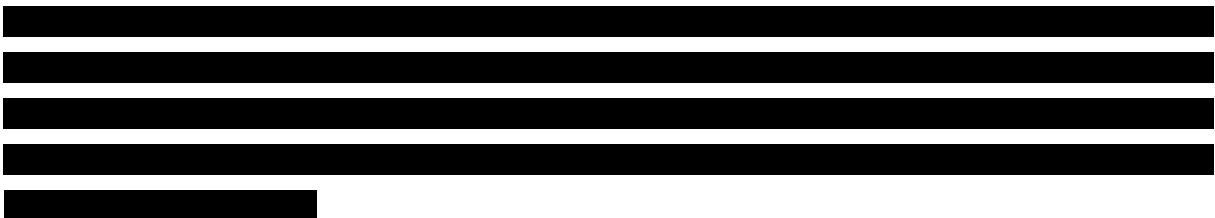


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 102).

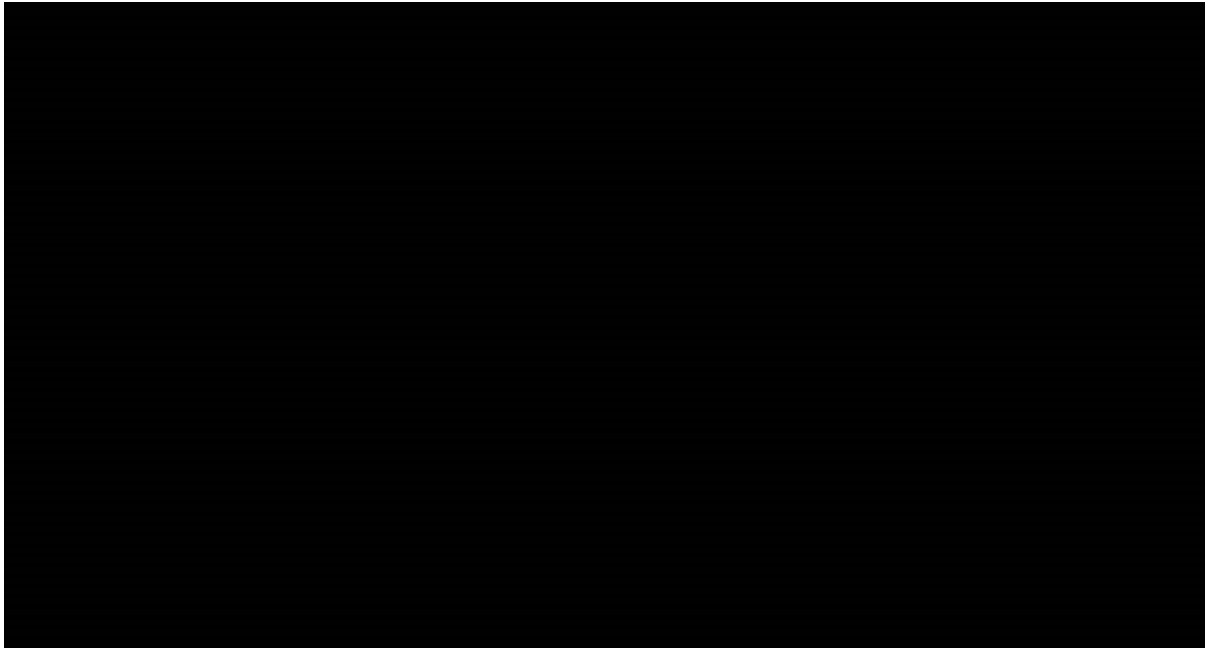
Tabela 102.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa)

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i OND.



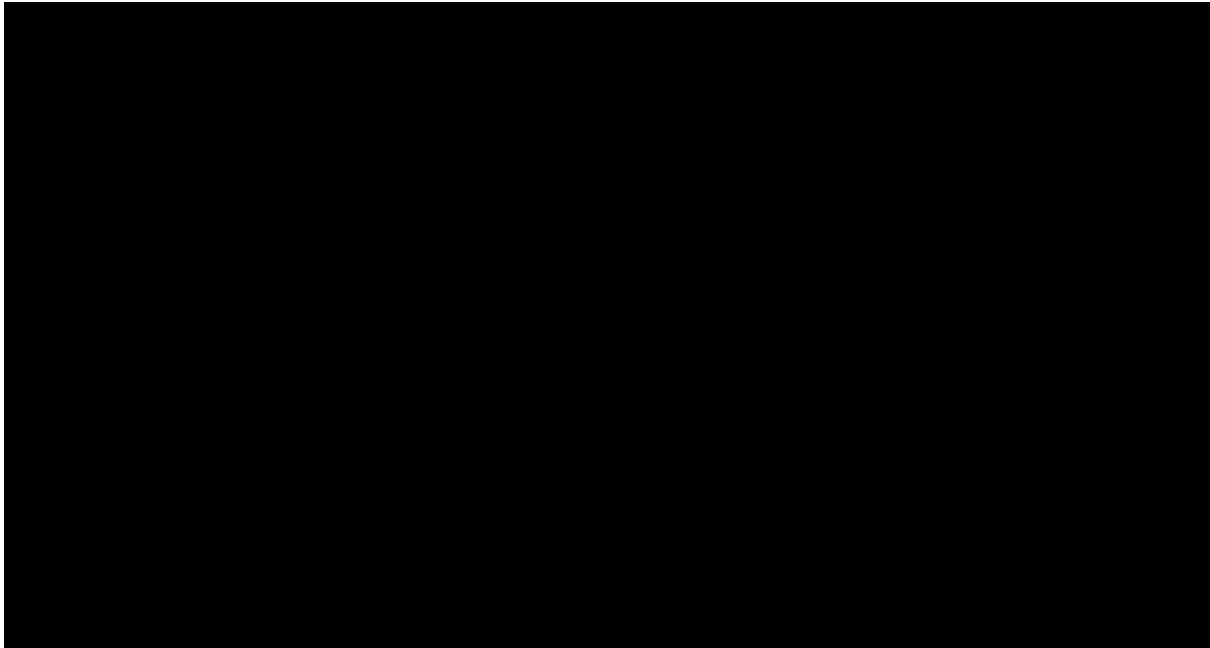
Wykres 26.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)



Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta



Wykres 27.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)

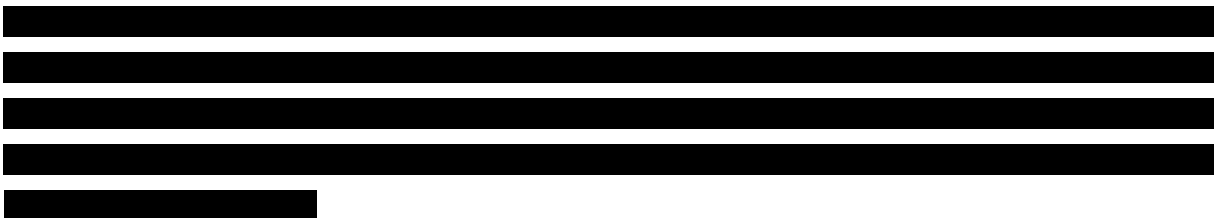


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 103).

Tabela 103.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa)

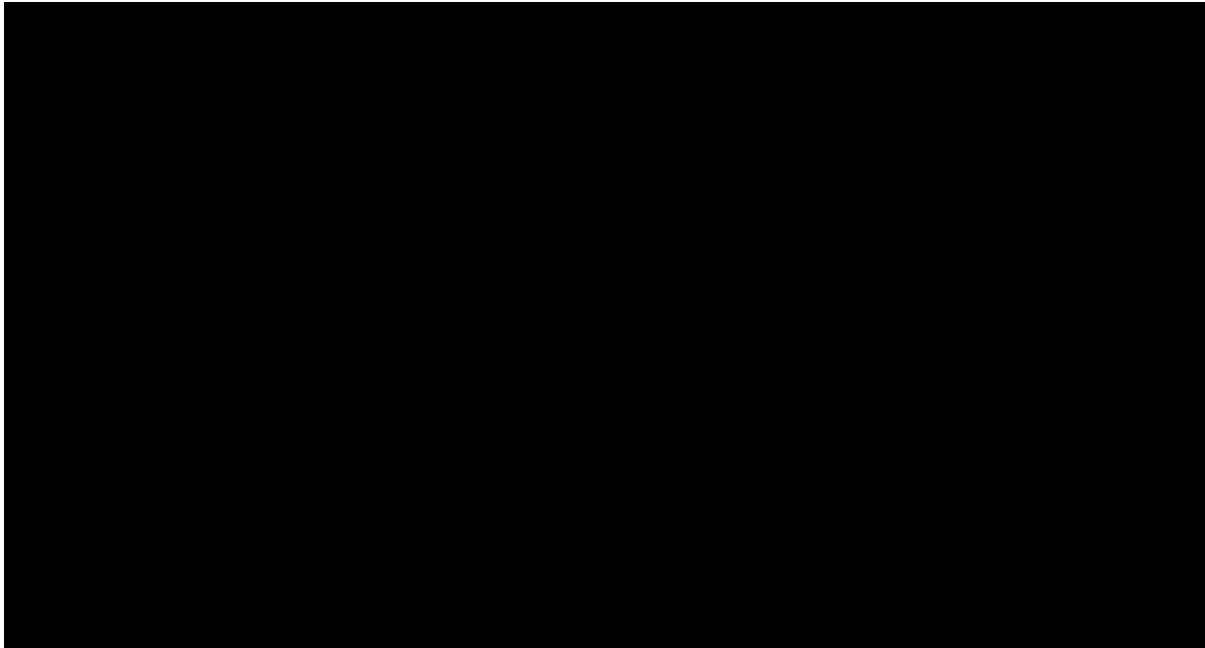
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i OND.



Wykres 28.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS (analiza dodatkowa)

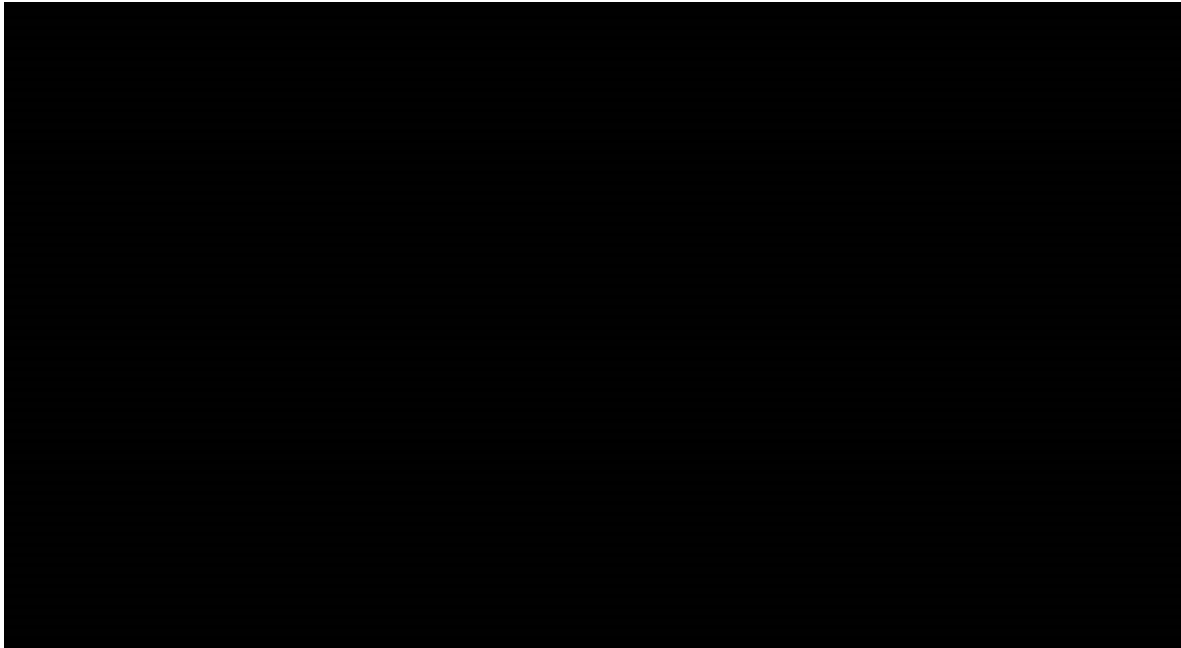


A.2.3.2 Wyniki bez uwzględnienia RSS

Perspektywa płatnika publicznego



Wykres 29.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)

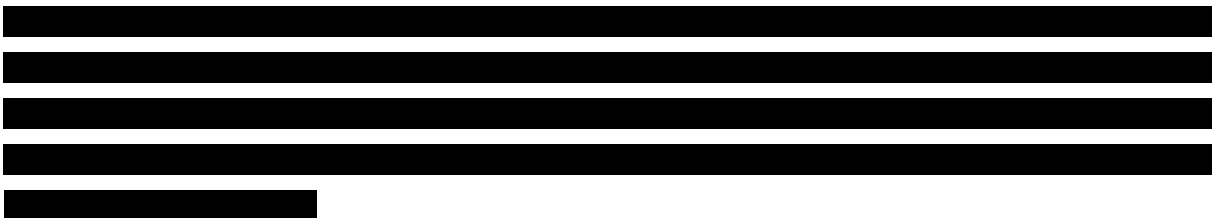


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 104).

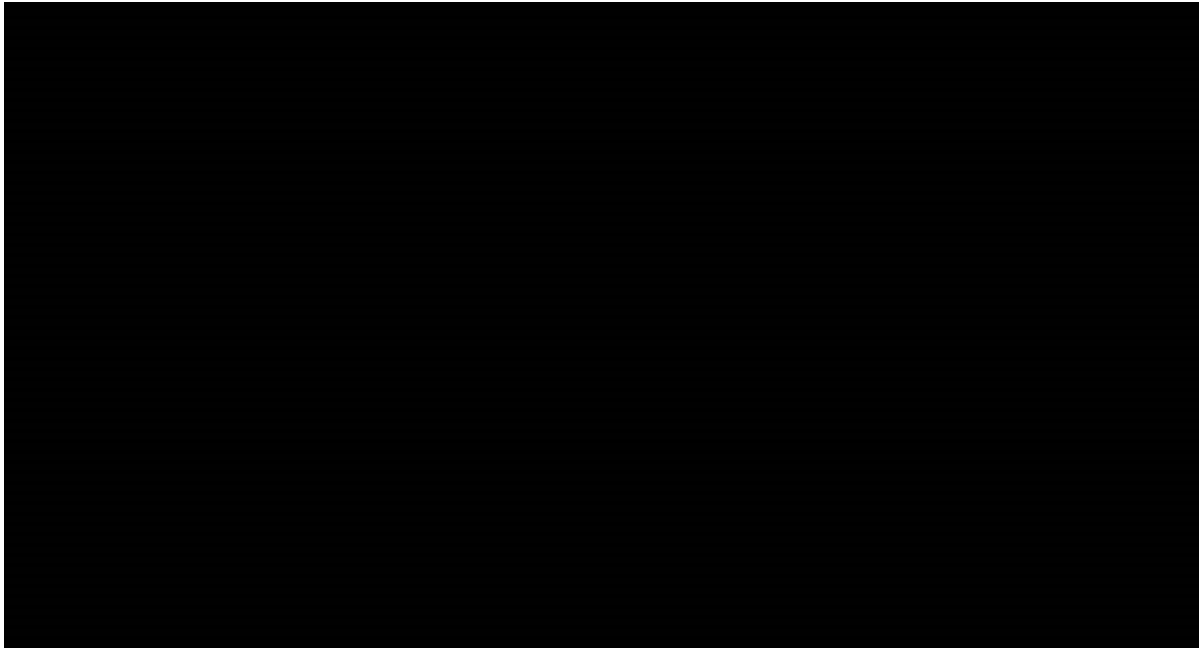
Tabela 104.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa)

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i OND.



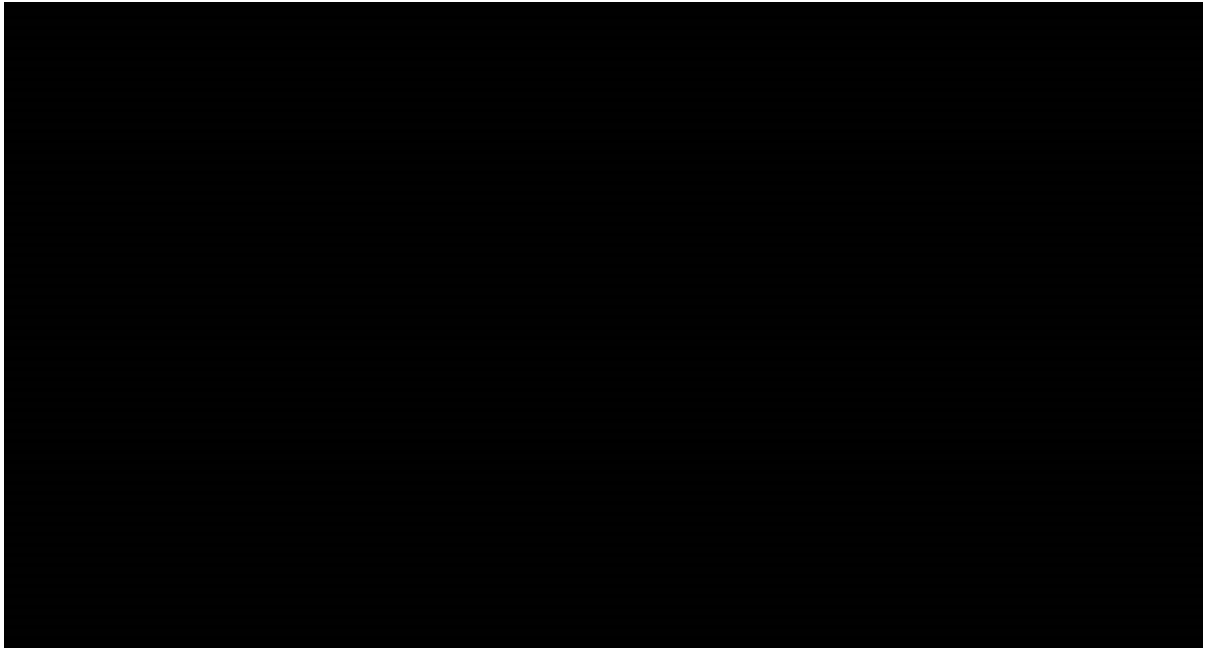
Wykres 30.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)



Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta



Wykres 31.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NEPA z OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)

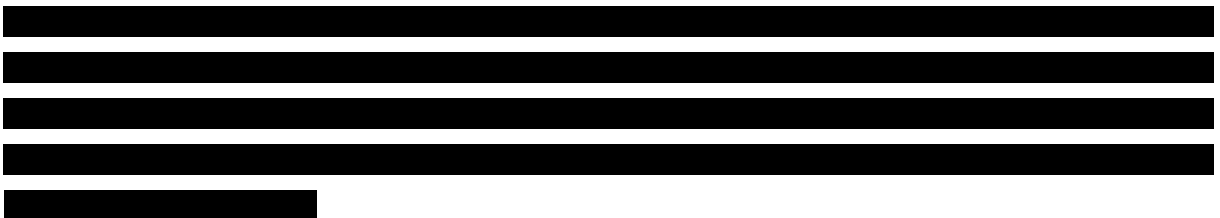


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 105).

Tabela 105.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS – porównanie NEPA względem OND (analiza dodatkowa)

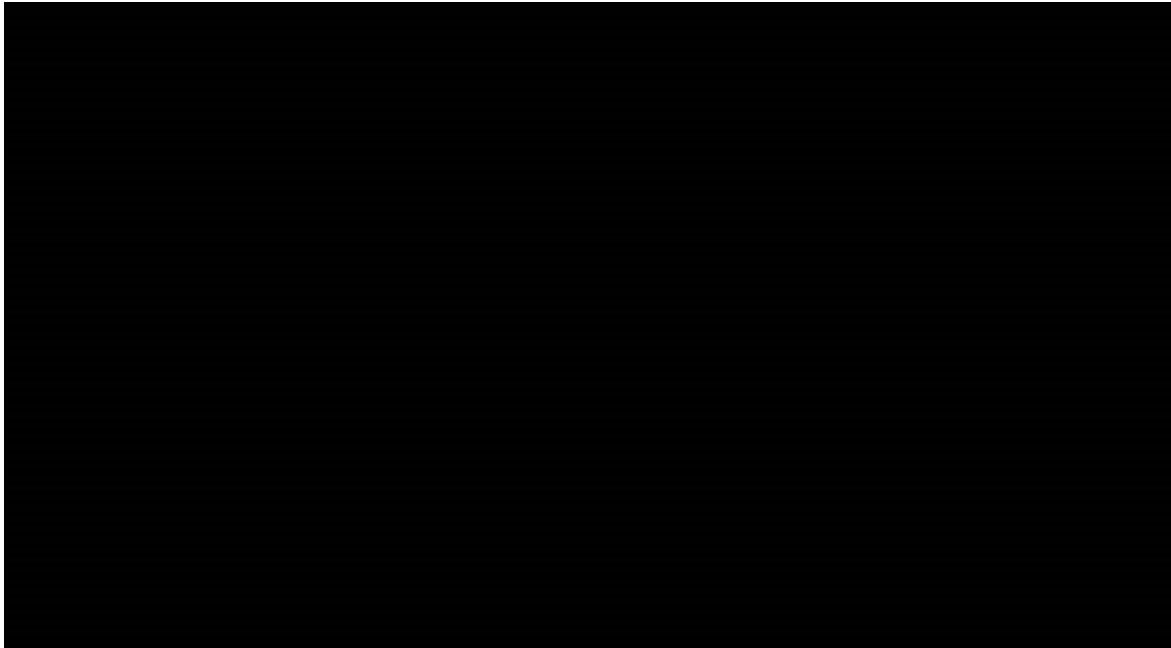
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NEPA vs OND	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania NEPA i OND.



Wykres 32.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS (analiza dodatkowa)



A.2.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

A.2.4.1 Wyniki z uwzględnieniem RSS



Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z OND (Tabela 106).

Tabela 106.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA			Całkowite – OND			Inkrementalne				Wnioskowa nie	
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z OND (Tabela 107).

Tabela 107.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA			Całkowite – OND			Inkrementalne					Wnioskowa nie
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy												
Wariant E-1												
Wariant E-2												
Wariant PA-1a												
Wariant PA-1b												
Wariant PD-1												
Wariant PD-2												
Wariant TF-1												
Wariant TF-2												
Wariant U-1												

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

1.2.4.2 Wyniki bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z OND (Tabela 108).

Tabela 108.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA			Całkowite – OND			Inkrementalne				Wnioskowa nie	
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PA-1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant PD-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant TF-2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant U-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania NEPA z OND (Tabela 109).

Tabela 109.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NEPA vs OND – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – NEPA			Całkowite – OND			Inkrementalne					Wnioskowa nie
	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy												
Wariant E-1												
Wariant E-2												
Wariant PA-1a												
Wariant PA-1b												
Wariant PD-1												
Wariant PD-2												
Wariant TF-1												
Wariant TF-2												
Wariant U-1												

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

Tabela 111.
Podsumowanie wyników badania opinii wśród lekarzy onkologów na temat najczęściej stosowanego postępowania przeciwwymiotnego w HEC

Pytanie	N	Mediana	Średnia	Błąd stand.	Minimum	Maksimum
A. Ondansetron (z deksametazonem lub bez niego) podawany SAMODZIELNIE						
1. Jaka jednorazowa dawka ondansetronu dożylnego stosowana jest najczęściej?	■	■	■	■	■	■
2. Jaka jednorazowa dawka ondansetronu doustnego stosowana jest najczęściej?	■	■	■	■	■	■
3. Jaki odsetek tych pacjentów otrzymał receptę na ondansetron w postaci doustnej do stosowania do pięciu dni PO podaniu chemioterapii o silnym potencjale emetogennym?	■	■	■	■	■	■
4. Jaka jednorazowa dawka ondansetronu doustnego przepisywana jest najczęściej?	■	■	■	■	■	■
5. Jaka dawka i jakie opakowanie ondansetronu doustnego przepisywane jest najczęściej?	■	■	■	■	■	■
6. Proszę podać liczbę dawek ondansetronu doustnego najczęściej zalecaną takim pacjentom do przyjmowania PO podaniu chemioterapii o silnym potencjale emetogennym (dawka jednorazowa).	■	■	■	■	■	■
Razem mg w kuracji	■	■	■	■	■	■
Pytanie	N	Kategoria odpowiedzi	n	%	Średnia dawka (mg)	
7. Jakie jest standardowe postępowanie w przypadku braku odpowiedzi na profilaktykę ondansetronem stosowanym bez aprepitantu (wystąpienie nudności / wymiotów) u pacjentów przyjmujących chemioterapię o silnym potencjale emetogennym? Jeśli standardowe postępowanie zakłada użycia więcej niż jednego leku, proszę wybrać więcej niż jedną kategorię.	■	■	■	■	■	
		■	■	■	■	
		■	■	■	■	
Pytanie	N	Mediana	Średnia	Błąd stand.	Minimum	Maksimum
B. Ondansetron stosowany jest RAZEM Z APREPITANTEM (oraz z deksametazonem)						
8. Jaki odsetek tych pacjentów przyjął ondansetron w postaci doustnej do stosowania do pięciu dni PO podaniu chemioterapii o silnym potencjale emetogennym?	■	■	■	■	■	■
9. Jaka dobową dawka ondansetronu doustnego przepisywana jest najczęściej?	■	■	■	■	■	■
10. Jaka dawka i jakie opakowanie ondansetronu doustnego przepisywane jest najczęściej?	■	■	■	■	■	■

11. Proszę podać liczbę dawek ondansetronu doustnego najczęściej zalecaną takim pacjentom do przyjmowania PO podaniu chemioterapii o silnym potencjale emetogennym (dawki dobowe).	■	■	■	■	■	■
Razem mg w kuracji	■	■	■	■	■	■
Pytanie	N	Kategoria odpowiedzi	n	%	Średnia dawka (mg)	
12. Jakie jest standardowe postępowanie w przypadku braku odpowiedzi na profilaktykę ondansetronem stosowanym razem z aprepitantem (wystąpienie nudności / wymiotów) u pacjentów przyjmujących chemioterapię o silnym potencjale emetogennym? Jeśli standardowe postępowanie zakłada użycia więcej niż jednego leku, proszę wybrać więcej niż jedną kategorię.	■	■	■	■	■	
		■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	
Pytanie	N	Średnia	Minimum	Maksimum		
13. Jakiemu odsetkowi pacjentów spośród wszystkich pacjentów przyjmujących HEC podaje się schemat, który zawiera cisplatinę w dawce od 50mg/m ² do 70mg/m ² ?	■	■	■	■		
	■	■	■	■		
14. Jakiemu odsetkowi pacjentów spośród wszystkich pacjentów przyjmujących HEC podaje się schemat, który zawiera cisplatinę w dawce większej niż 70mg/m ² ?	■	■	■	■		
	■	■	■	■		

Uśrednione odpowiedzi lekarzy zostały wykorzystane w analizie. W przypadku dawkowania ondansetronu po podaniu chemioterapii, zastosowano średnią iloczynów dawek dobowych lub jednostkowych (w zależności od pytania) oraz liczby tych dawek podaną przez wszystkich lekarzy, którzy odpowiedzieli, że przepisują pacjentom ondansetron jako późną profilaktykę ■■■■■

W analizie przy określeniu schematu leczenia wymiotów i nudności wywołanych chemioterapią wykorzystano częstotliwość odpowiedzi na pytania ankietowe o standardowe postępowanie w przypadku braku odpowiedzi na profilaktykę przeciwwymiotną: podanie dodatkowej dawki ondansetronu, podanie aprepitantu, podanie innego leku. Odsetek pacjentów przyjmujących inny lek wykorzystany w analizie był dopełnieniem odsetka pacjentów przyjmujących ondansetron, co odpowiadało dominującej tendencji do wybierania jednej z tych dwóch odpowiedzi przez lekarzy w przypadku obu pytań o leczenie CINV (w grupie OND i w grupie APR+OND). Z analizy wykluczono deksametazon oraz, w przypadku grupy APR+OND, aprepitant, ponieważ leki te zostały już uwzględnione w modelu w ramach późnej profilaktyki. Nie włączono też leków, które zostały wymienione dwa lub mniej razy w danym pytaniu (żaden z odrzuconych leków nie występował jako samodzielna odpowiedź, a jedynie jako jedna z alternatyw). Przyjęto, że inne leki stosowane są alternatywnie, z równą częstością. ■■■■■



ANEKS C. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

C.1. Strategie wyszukiwania

C.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu porównania opublikowanych modeli z przyjętym w niniejszej analizie modelem przebiegu choroby przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego w bazie Medline (przez Pubmed), odpowiadających wymogom przeglądu systematycznego. Odnalezione doniesienia naukowe poddano dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków dokonało niezależnie selekcji doniesień naukowych na podstawie abstraktów. Do drugiego etapu weryfikacji włączono doniesienia naukowe spełniające przyjęte przez rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. W przypadku niezgodności opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka.

Tabela 112.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja dorosłych pacjentów wymagających profilaktyki nudności i wymiotów związanych z HEC. • Analizy ekonomiczne oparte na modelowaniu dowolnego typu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania pogładowe i wtórne (w przypadku dostępu do publikacji źródłowych). • Odmienne cele doniesienia. • Interwencje w publikacji nie pokrywające się z żadną z interwencji niniejszej analizy. • Publikacje w formie abstraktów nie zawierających informacji umożliwiających wykorzystanie doniesienia. • Publikacje w formie abstraktów i plakatów konferencyjnych nie uwzględniające NEPA. • Analizy ekonomiczne przeprowadzone w ramach badań klinicznych nie uwzględniające modelowania matematycznego.

W tabeli poniżej zaprezentowano opis kwerend przeprowadzonych w bazie bibliograficznej Medline.

Tabela 113.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	nausea OR vomiting	86442
#2	chemotherapy	2722877
#3	#2 AND #1	39221
#4	"chemotherapy induced nausea and vomiting"	1082

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	cinv	538
#6	#3 OR #4 OR #5	39238
#7	economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimisation OR cost-minimization OR cost minimization OR cost effectiveness OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR economic* OR economical OR economics	806831
#8	#6 AND #7	836
Data przeszukania 18 stycznia 2016 r.		

Dodatkowo przeszukano pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego następujące strony internetowe:

- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [78],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [79],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [80],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [81],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [82],

Przeszukanie wyżej wymienionych baz przeprowadzono w sposób niesystematyczny za pomocą odpowiednich słów kluczowych odnoszących się do nazwy interwencji oraz komparatorów:

- netupitant AND palonosetron,
- ondansetron,
- aprepitant,
- Akynzeo,
- ondansetron AND aprepitant.

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 114).

Tabela 114.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników				
		NICE	CEAR	ISPOR	CADTH	AOTMiT
#1	netupitant AND palonosetron	1	0	1	0	0
#2	Akynzeo	0	0	0	0	0
#3	ondansetron	2	5	27	28	0
#4	aprepitant	0	5	14	9	8
#5	ondansetron AND aprepitant	0	0	0	8	0
Data przeszukania: 19 lutego 2016						

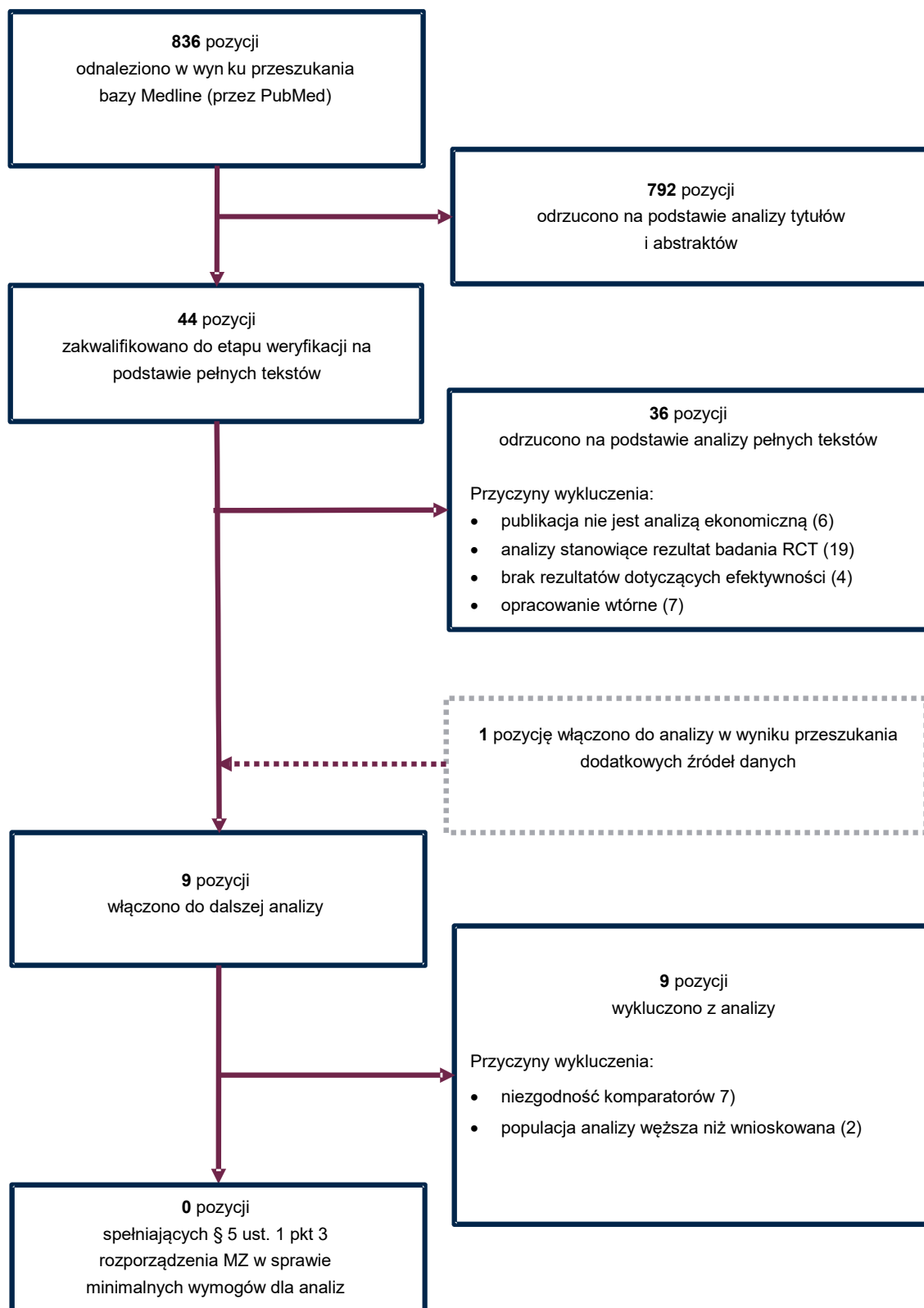
W przypadku publikacji dostępnych wyłącznie w formie abstraktu lub posteru konferencyjnego wykluczono doniesienia, które nie dotyczyły netupitantu i palonosetronu.

Większość odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiała bezpośrednie wyniki pojedynczych randomizowanych badań klinicznych, w których pacjentom włączonym do badania przypisano koszty w zależności od zaobserwowanych zdarzeń. Jest to kluczowa różnica metodyczna w odniesieniu do niniejszej analizy, gdyż stanowi jedynie przedstawienie kosztów i efektów zaobserwowanych w danym badaniu klinicznym, bez wykonywania prognoz i ekstrapolacji wyników na szerszą populację, bez uwzględnienia metod modelowania. Z tego względu do kolejnego etapu selekcji badań włączono jedynie analizy ekonomiczne przeprowadzone w oparciu o skonstruowane modele matematyczne.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania netupitantu i palonosetronu z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, ani w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (por. § 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów, jakie muszą spełniać analizy [39]). Odnaleziono 9 publikacji dotyczących analiz ekonomicznych, które mogłyby stanowić potencjalne analizy dla porównania z modelem opracowanym na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej. Jednakże żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała w pełni kryteriów umożliwiających przeprowadzenia porównania przedstawionych rezultatów z wynikami niniejszej analizy, w szczególności spośród odnalezionych publikacji tylko jedna dotyczyła modelu dla porównania z netupitantem i palonosetronem (D'agostino 2015 [66]). Publikacja D'agostino 2015 była dostępna jedynie w postaci abstraktu oraz różniła się technologią opcjonalną w porównaniu do niniejszej analizy. Ze względu na zgodność innych parametrów (porównanie z NEPA, horyzont czasowy) wyniki przedstawiono poglądowo w ramach walidacji konwergencji.

Poniżej w formie diagramu (Rysunek 3) opisano proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów. Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych publikacji nie wykluczonych w pierwszej analizie pełnych tekstów zestawiono w formie tabelarycznej w dalszej części dokumentu (rozd. C.2).

Rysunek 3.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych



C.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia użyteczności stanów zdrowia koniecznych do przeprowadzenia analizy przeszukano bazę Medline (przez PubMed) pod kątem doniesień na temat jakości życia u chorych doświadczających nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową (CINV), przyjmując kryteria selekcji badań zestawione w tabeli poniżej (Tabela 115).

Tabela 115.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Publikacje źródłowe oceniające jakość życia chorych doświadczających CINV. Zgodność stanów zdrowia opisanych w badaniu ze stanami ocenianymi w modelu. 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (w przypadku dostępu do publikacji źródłowych). Brak wyszczególnionych stanów związanych z CINV. Niezgodność ocenianych stanów ze stanami przyjętymi w modelu. Populacja istotnie różniąca się od populacji analizy (w tym różnice rasowe). Niewielka populacja w badaniu. Brak raportowania liczbowych wartości użyteczności poszczególnych stanów.

Zastosowano przedstawioną w tabeli poniżej strategię wyszukiwania (Tabela 116).

Tabela 116.
Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z CINV w bazie MEDLINE

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	((Chemotherapy induced nausea) OR Vomiting) OR CINV	69 849
#2	(((((Utility) OR Utilities) OR health related quality of life) OR HRQOL) OR quality of life) OR QALY	393 756
#3	((((((((((((SG) OR Standard Gamble) OR HUI) OR health utility index) OR Time trade off) OR TTO) OR EQ 5D) OR EQ-5D) OR EQ5D) OR Euroqol) OR SF 36) OR SF-36) OR SF36) OR SF6D) OR SF 6D) OR SF-6D	64 980
#4	((#1) AND #2) AND #3	76
Data przeszukania 13 stycznia 2016 r.		

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych został przeprowadzony dwuetapowo. Pierwszy etap weryfikacji, polegający na selekcji doniesień na podstawie abstraktów, został przeprowadzony niezależnie przez dwóch analityków. Do następnego etapu włączono publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia związanych z chemioterapią. Wykluczono publikacje nie związane z użytecznościami w chemioterapii lub zrealizowane na populacji nie odpowiadającej populacji badanej w niniejszym opracowaniu. W przypadku wystąpienia niezgodnych opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka.

W wyniku zastosowania przedstawionej powyżej strategii odnaleziono 76 publikacji, z czego po pierwszym etapie weryfikacji do dalszej analizy włączono 17 pełnych tekstów: Beusterien 2010 [83],

Curran 2009 [84], Franic 2003 [43], Glaus 2004 [71], Grunberg 2002 [44], Havrilesky 2009 [85], Kuchuk 2013 [86], Kuenstner 2002 [87], Lachaine 2005 [88], Lloyd 2006 [89], Maric 2010 [90], Nafees 2008 [91], Shabaruddin 2013 [92], Shen 2014 [93], Shingler 2013 [94], Sun 2014 [95] oraz Yeo 2009 [96]. Artykuł Shabaruddin 2013 [92], będący przeglądem systematycznym, wykorzystano w celu odnalezienia dodatkowych referencji.

Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, przeszukano bazę CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*), gdzie odnaleziono 8 publikacji dotyczących użyteczności związanych z CINV (por. Tabela 117). Do etapu analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 5 artykułów: Annemans 2008 [60], Humphreys 2013 [64], Lordick 2007 [67] oraz Moore 2007 [62]. Wartości użyteczności zaprezentowane w Annemans 2008, Humphreys 2013 oraz Lordick 2007 pochodziły z innych prac włączonych do analizy pełnych tekstów, w związku z czym w niniejszym opracowaniu nie wykorzystano wyników powyższych badań, a skoncentrowano się na analizie badań źródłowych.

Tabela 117.
Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z CINV w bazie CEAR (liczba wyników na dzień 13 stycznia 2016)

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Vomiting	6
#2	Nausea	8
#3	Vomiting or nausea	9

W kolejnym etapie przeanalizowano referencje badań zakwalifikowanych do włączenia pełnych tekstów pod kątem danych dotyczących oceny jakości życia chorych z CINV, co objęło następujące publikacje: Asukai 2010 [97], Avritscher 2010 [61], Börjeson 1997 [42], Grunberg 1996 [45], Kang 2015 [98], Rapoport 2010 [99], Rapoport 2014 [100], Stein 2007 [101], Sun 2002 [102] oraz Sun 2005 [46].

Charakterystyka publikacji włączonych do analizy pełnych tekstów

Publikacja **Annemans 2008** [60] dotyczy analizy kosztów-efektywności aprepitantu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową w Belgii. Z uwagi na fakt, że dane o wartości użyteczności zostały zaczerpnięte z artykułu Lordick 2007 [67], który został włączony do analizy pełnych tekstów, publikacja została wyłączona z dalszej analizy.

Tematem pracy **Asukai 2010** [97] była analiza kosztów-użyteczności pemetreksedu w porównaniu z docetakselem w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc w hiszpańskich placówkach opieki zdrowotnej. Ponieważ wartości użyteczności zostały zaczerpnięte z publikacji Nafees 2008 [91], do dalszej analizy włączono jedynie badanie źródłowe.

W artykule **Avritscher 2010** [61] przedstawiono analizę kosztów-użyteczności terapii palonosetronem w zapobieganiu wymiotom wśród pacjentów z rakiem piersi. Wartości użyteczności związane z wymiotami przy chemioterapii zaczerpnięte zostały z publikacji Sun 2005 [46], włączonej do analizy pełnych testów, więc skorzystano z badania źródłowego, a artykuł został wyłączony z dalszej analizy.

W publikacji **Beusterien 2010** [83] opisano badanie dotyczące pomiaru użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłą białaczką limfatyczną. Oceny przy pomocy metody SG dokonało 89 ochotników z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. W badaniu przedstawiona jest średnia użyteczność poszczególnych stanów zdrowia zarówno dla populacji ogólnej, jak również z rozróżnieniem ze względu na pochodzenie (Anglia, Szkocja) oraz wiek. Publikacja dotyczy pomiaru wielu stanów zdrowia związanych z chemioterapią (np. anemia, biegunka, gorączka, zapalenie płuc, postęp choroby lub jego brak). Ponieważ stany uwzględnione w modelu skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy dotyczą jedynie nudności i wymiotów związanych z chemioterapią, wartości z badania nie uwzględniono w analizie.

W publikacji **Börjeson 1997** [42] przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego na 104 kobietach chorych na raka jajnika, przyjmujących kombinację chemioterapeutyków zawierającą cisplatynę. Przy pomocy metody VAS (*Visual Analogue Scale*) oraz VCS (*Verbal Category Scale*) kobiety miały określić intensywność nudności i wymiotów związanych z chemioterapią. Praca zawiera ocenę czterech stopni nasilenia nudności. Ponieważ w artykule zamieszczono jedynie użyteczności stanów związanych z nudnościami, a w niniejszej analizie uwzględnione są stany związane z nudnościami i wymiotami, publikacja została wykluczona z analizy.

W pracy **Curran 2009** [84] przedstawiono wyniki pomiaru jakości życia u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, przyjmujących irinotekan, kwas foliowy i 5-fluorouracyl (ramię IF badania) lub cisplatynę z 5-fluorouracylem (ramię CF badania). Pomiaru dokonano przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaires*). Badani wypełniali ankietę co 8 tygodni do wystąpienia progresji choroby, po czym co 3 miesiące do końca życia. Badanie obejmowało 333 pacjentów (IF 170, CF 163). Pomimo, iż w badaniu użyto kwestionariusza EQ-5D, to w publikacji nie zamieszczono wyników tego pomiaru. Główną tematyką pracy są przyczyny oraz liczba niewypełnionych przez pacjentów kwestionariuszy. Wobec powyższych publikacji tej nie uwzględniono w dalszej analizie.

Tematem artykułu **Franic 2003** [43] jest problem zależności wyników dla metody SG i VAS od horyzontu czasowego prezentowanego scenariusza związanego ze stanem zdrowia. Badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na grupie 18 kobiet (w wieku 22-50 lat), które nie były poddawane chemioterapii przeciwnowotworowej. Preferencje pacjentów mierzono przy użyciu metody loterii (SG) oraz wizualnej skali analogowej (VAS). Badani określali preferencje dla dwóch scenariuszy: scenariusz pierwszy to nudności i wymioty po chemioterapii (PCNV) występujące przez 3 dni, scenariusz drugi to PCNV trwające przez resztę ich życia (scenariusz 2). Z powodu małej liczebności badanej próby wyniki badania są obciążone dużą niepewnością, więc ze względu na niską jakość badania publikacja została odrzucona.

Publikacja **Glaus 2004** [71] dotyczy badania przeprowadzonego na 249 pacjentach leczonych z powodu raka (głównie raka piersi, płuc i jajnika) z Hiszpanii, Austrii, Niemiec i Szwajcarii za pomocą FLIE (*Functional Living Index for Emesis*). Celem badania była obserwacja nudności i wymiotów po chemioterapii (CINV) oraz ich wpływu na codzienne czynności. Pacjenci oceniali nasilenie nudności za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). W publikacji nie zamieszczono wyników dokonanego pomiaru jakości życia, więc została ona wykluczona z dalszej analizy.

W publikacji **Grunberg 1996** [45] opisane zostało badanie użyteczności stanów zdrowia dokonane przez 30 pacjentów (8 mężczyzn i 22 kobiety) za pomocą metody VAS. Chorzy przyjmowali drugi lub późniejszy cykl chemioterapii. Kwestionariusz użyty podczas badania składał się z dwóch części. W pierwszej z nich badani oceniali stan zdrowia podczas chemioterapii bez nudności i wymiotów. Druga część badania dotyczyła oceny stanu zdrowia podczas chemioterapii z 3 epizodami wymiotów i nudnościami występującymi przez 3 dni od momentu podania chemioterapeutyków. Ze względu na niezgodność stanów opisanych w publikacji i stanów występujących w modelu badanie nie zostało uwzględnione w analizie podstawowej – wyniki badania uwzględniono w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wrażliwości.

W badaniu **Grunberg 2002** [44] 10 osób w wieku od 32 do 56 lat zostało poproszonych o ocenę użyteczności stanów zdrowia towarzyszących chemioterapii. Do pomiaru wykorzystano metodę SG. Używając różnego stopnia nasilenia nudności i wymiotów podczas chemioterapii (ciągłe lub brak) oraz różnej długości czasu przeżycia (6 lat lub 2 lata) stworzono cztery różne stany zdrowia. Ze względu na obarczenie dużą niepewnością spowodowane małą liczbą badanych publikacja została odrzucona.

W pracy **Havrilesky 2009** [85] opisano wyniki oceny stanu zdrowia dokonanej przez 13 kobiet chorych na raka jajnika oraz przez 37 kobiet zdrowych. Pomiaru dokonano za pomocą metody VAS oraz metody TTO. W badaniu oceny użyteczności dla różnych stanów zdrowia związanych z rakiem (z uwzględnieniem stopnia toksyczności stosowanej terapii) dokonano za pomocą metody VAS i TTO, oddzielnie dla samej choroby oraz dolegliwości towarzyszących leczeniu (tylko za pomocą metody TTO). Ponieważ badanie ukierunkowane jest na pomiar użyteczności ze względu na wiele czynników związanych z chemioterapią, a analiza dotyczy stanów zdrowia związanych jedynie z wymiotami i nudnościami, publikacja została wykluczona z dalszej analizy.

Praca **Humphreys 2013** [64] dotyczy analizy kosztów-efektywności aprepitantu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywoływanym chemioterapią u pacjentów chorych na raka piersi w Wielkiej Brytanii. W zbudowanym modelu autorzy skorzystali z wyników podwójnie zaślepionego, randomizowanego, międzynarodowego badania klinicznego dotyczącego leczenia zapobiegawczego CINV (numer badania klinicznego: NCT00337727). Stany zdrowia uwzględnione w modelu zostały zaczerpnięte z publikacji Rapoport 2010 [99], natomiast dane dotyczące użyteczności – z publikacji Grunberg 1996 [45] oraz Börjeson 1997 [42], z tego względu publikację tę wykluczono z dalszej analizy.

W artykule **Kang 2015** [98] analizowano zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym przez chemioterapię u dzieci za pomocą aprepitantu. Badanie przeprowadzono u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 17 lat życia. 152 pacjentów otrzymało aprepitant, a 150 pacjentów przydzielono do grupy kontrolnej. Ponieważ analiza dotyczyła dzieci i w publikacji nie zawarto wartości użyteczności, więc publikacja została wykluczona z dalszej analizy.

W badaniu **Kuchuk 2013** [86] poddano analizie przy użyciu metody SG preferencje 69 pacjentek w różnych stadiach choroby nowotworowej piersi dotyczące dziewięciu najczęstszych skutków ubocznych chemioterapii podzielonych na stopień I/II (łagodny do umiarkowanego) oraz stopień III/IV (umiarkowany do ostrego). Przekrojowe badanie ankietowe zostało przeprowadzone w dwóch kanadyjskich ośrodkach leczenia raka. Użyteczność w niniejszym badaniu była oceniana tylko dla dwóch stanów zdrowia dotyczących nudności i wymiotów, stopnia I/II oraz stopnia III/IV. Z uwagi na fakt, że niniejsza analiza zawiera bardziej rozbudowane stany zdrowia, wyników prezentowanych w publikacji nie uwzględniono w dalszej analizie.

Badanie jakości życia przedstawione w artykule **Kuenstner 2002** [87] zostało przeprowadzone na grupie 234 niemieckich pacjentów chorych na raka. Oceny dokonano za pomocą trzech kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, SF-36 oraz FLIC (*Functional Living Index-Cancer*). Celem badania była ocena, czy poszczególne kwestionariusze oceniają podobne aspekty jakości życia pacjenta. W pierwszym etapie pacjenci wypełnili kwestionariusze QLQ-C30 i SF-36, a następnie, po około 17 dniach, kwestionariusze QLQ-C30 oraz FLIC. W publikacji nie raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia, co spowodowało jej wykluczenie z dalszej analizy.

Artykuł **Lachaine 2005** [88] opisuje badanie 266 pacjentów, którzy doświadczyli wysoko emetogennej chemioterapii i (5 poziom wg Hesketh'a) w porównaniu z kosztami ich leczenia. Pacjenci z czterech klinik onkologicznych w Kanadzie prowadzili dzienniki, w których zapisywali liczbę epizodów wymiotów i nudności w okresie 5 dni po podaniu chemioterapii oraz oceniali stopień nudności przy użyciu wizualnej skali analogowej. Do oceny jakości życia zastosowano wyniki kwestionariusza FLIE (*Functional Living Index for Emesis*). Stany zdrowia uwzględnione w badaniu Lachaine 2005 [88] ograniczone zostały wyłącznie do występowania lub braku występowania nudności i wymiotów związanych z chemioterapią. Z uwagi na fakt, że niniejsza analiza zawiera bardziej rozbudowane stany zdrowia, wyników prezentowanych w publikacji nie uwzględniono w dalszej analizie.

Publikacja **Lloyd 2006** [89] opisuje badanie przeprowadzone w populacji 100 osób, które wypełniły kwestionariusz EQ-5D, a następnie przy pomocy metody VAS i SG oceniały użyteczności przedstawionych im stanów zdrowia dla przerzutowego raka piersi. Praca Lloyd 2006 [89] jest ukierunkowana na pomiar wielu czynników związanych z chemioterapią, w badaniu nie uwzględniono oddzielnego stanu związanego z wymiotami, rozważano jedynie łączny stan obejmujący zarówno wymioty jak i biegunkę. W związku z powyższym publikację wykluczono z dalszej analizy.

W publikacji **Lordick 2007** [67] przedstawione są między innymi wyniki analizy kosztów-efektywności stosowania aprepitantu u pacjentów stosujących profilaktykę przeciwwymiotną poza szpitalem, dla

chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym w Niemczech. Dane o użyteczności stanów zdrowia zostały zaczerpnięte z publikacji Börjeson 1997 [42], Grunberg 1996 [45] i Sun 2002 [102], więc artykuł został wykluczony z dalszej analizy.

Praca **Maric 2010** [90] dotyczy częstotliwości niepokoju i objawów depresyjnych, które towarzyszą chorym na raka płuc w Serbii oraz wpływów demograficznych, socjoekonomicznych i klinicznych czynników na samopoczucie pacjentów. W badaniu wzięło udział 100 pacjentów o zaawansowanym stopniu choroby. Objawy depresyjne i niepokój były mierzone za pomocą skali HARS (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) oraz HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*). Jakość życia zmierzono przy użyciu kwestionariusza EQRTC, QLC C30 i SF-36. Pacjenci zaczynający chemioterapię konsekwentnie wskazywali CINV jako jeden z ich największych lęków. Ponieważ artykuł nie zawiera poszukiwanych wskaźników, został wykluczony z dalszej analizy.

Tematem artykułu **Moore 2007** [62] jest analiza kosztów-efektywności stosowania aprepitantu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym. Wyniki wykonanego za pomocą TTO pomiaru użyteczności stanu zdrowia wyrażone zostały w równoważnych dniach w pełnym zdrowiu (HDE). W badaniu wyróżniono stany zdrowia związane z wystąpieniem ostrych lub opóźnionych CINV, bez możliwości wyznaczenia spadku użyteczności związanego z leczeniem ratunkowym, a raportowane użyteczności zależały od schematu terapeutycznego przyjmowanego przez pacjenta. Z tego względu wyników badania nie uwzględniono w analizie.

W artykule **Nafees 2008** [91] opisano badanie wartości użyteczności dla niedrobnokomórkowego raka płuca. Badanie zostało przeprowadzone na 100 ochotnikach, którzy mieli wypełnić socjodemograficzny kwestionariusz i kwestionariusz EQ-5D w celu oceny własnego zdrowia. Stany dla niedrobnokomórkowego raka płuc były oceniane za pomocą metody VAS oraz SG. W badaniu oceniono użyteczności stanów zdrowia w związanych z progresją nowotworu oraz działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem chemioterapii. Ponieważ model przyjęty w analizie obejmuje jedynie stany związane z nudnościami i wymiotami związanymi z chemioterapią, jak również ze względu na dostępność bardziej wiarygodnych wyników, publikacja została odrzucona z dalszej analizy.

Praca **Rapoport 2010** [99] opisuje wynik podwójnie zaślepionego, randomizowanego, międzynarodowego badania klinicznego dotyczącego leczenia zapobiegawczego CINV (numer badania klinicznego: NCT00337727). Spośród 848 pacjentów, którzy otrzymali ondansetron i deksametazon, 430 pacjentów otrzymało dodatkowo aprepitant, natomiast 418 – placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym efektywności był brak wymiotów, a drugorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź (brak wymiotów i brak postępowania ratunkowego) w ciągu 5 dni od podania chemioterapii. Nudności były oceniane codziennie za pomocą skali VAS, jednakże w pracy nie zamieszczono wartości dotyczących użyteczności, stąd praca została wykluczona z dalszej analizy.

Praca **Raport 2014** [100] stanowi kontynuację analizy badania klinicznego numer: NCT00337727, opisanego w publikacji Raport 2010 [99]. W pracy tej analizowano efektywność leczenia zapobiegawczego CINV mierzonej brakiem wymiotów i całkowitą odpowiedzią w ciągu 5 dni od podania chemioterapii w zależności od płci, wieku i regionu. W pracy nie zamieszczono wartości dotyczących użyteczności, stąd praca została odrzucona z dalszej analizy.

W przeglądzie systematycznym **Shabaruddin 2013** [92] podsumowano wartości użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią. Spośród 18 wybranych publikacji raportujących łącznie 218 wartości użyteczności, 32 użyteczności dotyczyły nudności i/lub wymiotów zamieszczonych w 8 publikacjach: Beusterien 2009 [103], Beusterien 2010 [83], Franic 2003 [43], Grunberg 2002 [44], Grunberg 2009 [104], Havrilesky 2009 [85], Nafees 2008 [91] oraz Shirowa 2009 [105]. Publikację wykorzystano jedynie do odnalezienia dodatkowych referencji i nie uwzględniono w dalszej analizie.

Badanie przedstawione w artykule **Shingler 2013** [94] przeprowadzone zostało na 100 chętnych z ogólnej populacji Wielkiej Brytanii. Celem badania był pomiar użyteczności stanów zdrowia związanych z mięsakiem tkanek miękkich wykonany metodą TTO. Jednym spośród 8 ocenianych stanów był stan ze stabilną chorobą i nudnościami i wymiotami trzeciego lub czwartego stopnia, na podstawie czego oceniono spadek użyteczności związany z CINV. Ze względu na ukierunkowanie na pomiar wielu czynników oraz niezgodność stanów opisanych w publikacji i stanów występujących w modelu, badanie nie zostało uwzględnione w dalszej analizie.

Publikacja **Shen 2014** [93] dotyczy badania przeprowadzonego na 103 pacjentach poddanych chemioterapii cisplatyną i oksaliplatyną. Spośród nich, 51 pacjentom podano tropisetron i zastosowano elektroakupunkturę punktu K1, a 52 pacjentom podano tropisetron i zastosowano elektroakupunkturę punkt placebo na pięcie. Ocenie podlegała długość trwania nudności mierzona w minutach, intensywność nudności mierzona skalą VAS oraz częstotliwość wymiotów podzielona na sześć kategorii, począwszy od „bardzo łagodna” a skończywszy na „nie do zniesienia”. Jakość życia pacjentów była oceniana za pomocą kwestionariusza MD Anderson Symptom Inventory oraz w skali EuroQol. Ponieważ w obu porównywanych grupach stosowano zabieg elektroakupunktury w zapobieganiu nudnościom i wymiotom, a dane dotyczące użyteczności zostały przedstawione w postaci średniej dziennej wartości dla danej grupy bez podziałów na stany, badanie zostało odrzucone z dalszej analizy.

W artykule **Stein 2007** [101] opisane zostało badanie użyteczności stanów zdrowia dokonane przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wypełnianego przez kobiety z zaawansowanym rakiem jajnika przy każdej wizycie w przychodni przez okres 6 miesięcy. Pomiaru użyteczności dokonano dla 6 różnych stanów, wśród których problemy z nudnościami i wymiotami nie występują lub występują w niewielkim nasileniu, przez co publikacja została wykluczona z dalszej analizy.

Pomiaru użyteczności opisanego w publikacji **Sun 2002** [102] dokonano wśród 40 chorych na raka jajnika za pomocą metody VAS oraz TTO. Pomiaru użyteczności stanów zdrowia związanych

z chemioterapią dokonano dla 12 stanów przy rozpoczęciu chemioterapii i 6-7 tygodni później. Ponieważ model przyjęty w analizie obejmuje jedynie stany związane z nudnościami i wymiotami, ze względu na ukierunkowanie badania opisanego w publikacji na pomiar wielu czynników związanych z przyjmowaniem chemioterapii (np. utrata włosów, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, dysuria) oraz dostępność bardziej wiarygodnych wyników, artykuł został wykluczony z dalszej analizy.

W publikacji **Sun 2005** [46] opisane zostało badanie użyteczności stanów zdrowia związanych z CINV. Do badania włączono 70 kobiet w trakcie chemioterapii nowo zdiagnozowanego raka lub nawrotu z pierwotnym rakiem jajowodu lub otrzewnej, które zgłosiły się do Kliniki Ginekologii Onkologicznej pomiędzy grudniem 2001 a majem 2004. Pacjentki dokonały oceny poszczególnych stanów zdrowia za pomocą metody VAS. Użyteczności zostały przypisane dla pięciu kolejnych dni po otrzymaniu chemioterapii, ze względu na nasilenie nudności i wymiotów, z rozróżnieniem pierwszego i kolejnych dni po chemioterapii. Ze względu na zgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu przyjętym w analizie, badanie zostało wykorzystane w analizie.

Do badania opisanego w publikacji **Sun 2014** [95] włączono 78 pacjentek po wstępnym leczeniu raka szyjki macicy. Przy użyciu skali VAS i zmodyfikowanej metody SG uzyskano wartości użyteczności ośmiu skutków ubocznych chemioterapii (a wśród nich stan związany z nudnościami i wymiotami) na podstawie oceny pacjentek, które przeszły pierwszy cykl leczenia. W badaniu uwzględniono tylko jeden, najcięższy stan nudności i wymiotów skutkujący chorobą obłożną, natomiast nie mierzono użyteczności dla lżejszych stanów, dlatego badanie zostało odrzucone z dalszej analizy.

Badanie przedstawione w publikacji **Yeo 2009** [96] zostało przeprowadzone na chińskich pacjentach chorych na raka piersi. Badani mieli za pomocą skali VAS oceniać nasilenie nudności i wymiotów. Ze względu na odmienną populację (wyniki uzyskane w przypadku badanych należących do różnych populacji mogą znacznie różnić się od siebie) oraz brak danych dotyczących oceny użyteczności stanu zdrowia, publikacja została wyłączona z dalszej analizy.

W tabeli poniżej (Tabela 118) przedstawiono publikacje odrzucone po analizie pełnych tekstów. Przedstawione zostały raportowane wartości użyteczności stanów zdrowia z badań źródłowych oraz powody odrzucenia artykułów.

Tabela 118.
Badania odrzucone po analizie pełnych tekstów – przegląd użyteczności stanów zdrowia związanych z CINV

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności	Przyczyna wykluczenia
Annemans 2008 [60]	Dane zaczerpnięte z Lordick 2007		Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Asukai 2010 [97]	Dane zaczerpnięte z Nafees 2008		Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Avritscher 2010 [61]	Dane zaczerpnięte z Sun 2002		Dane zaczerpnięte z innej publikacji

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności	Przyczyna wykluczenia
Beusterien 2010 [83]	Kompletna odpowiedź	0,91 ± 0,11	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Częściowa odpowiedź	0,84 ± 0,14	
	Bez zmian	0,78 ± 0,14	
	Bz+1-2 nudności	0,73 ± 0,17	
	Bz+1-2 nudności/wymioty	0,73 ± 0,16	
	Druga linia leczenia	0,71 ± 0,17	
	Bz+1-2 Biegunka	0,70 ± 0,19	
	Bz+3-4 Anemia	0,69 ± 0,18	
	Postęp choroby	0,68 ± 0,20	
	Bz+3-4 Gorączka	0,67 ± 0,17	
	Trzecia linia leczenia	0,65 ± 0,22	
	Bz+3-4 zapalenia płuc	0,58 ± 0,19	
Börjeson 1997 [42]	Brak nudności	0,93	Niezgodność stanów ze stanami przyjętymi w modelu (brak uwzględnienia wymiotów).
	Łagodne nudności	0,752	
	Umiarkowane nudności	0,517	
	Ciężkie nudności	0,649	
Curran 2009 [84]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Franic 2003 [4]	Moje zdrowie (VAS/SG)	0,944/0,944	Mała próba badanych (18 pacjentów)
	Kompletne złagodzenie CINV (VAS/SG)	0,741/0,968	
	Częściowe złagodzenie CINV (VAS/SG)	0,490/0,942	
	Brak złagodzenia CINV (VAS/SG)	0,0276/0,866	
Glaus 2004 [71]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Grunberg 2002 [44]	Brak nudności i wymiotów oraz 6-letnie przeżycie całkowite	0,89	Mała próba badanych (10 pacjentów)
	Ciągłe nudności i wymioty oraz 6-letnie przeżycie całkowite	0,67	
	Brak nudności i wymiotów oraz 2-letnie przeżycie całkowite	0,875	
	Ciągłe nudności i wymioty oraz 2-letnie przeżycie całkowite	0,46	

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności		Przyczyna wykluczenia
		Chorzy	Ochotnicy	
Havrilesky 2009 [85]	Utrata włosów-st.2	0,9	0,84	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Neuropatia obwodowa- st.1-2	0,95	0,81	
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej- st.2	0,88	0,91	
	Mięśnioból/ból- st.1-2	0,86	0,89	
	Nudności/wymioty st.1-2	0,65	0,76	
	Mięśnioból/ból- st.3-4	0,72	0,46	
	Neutropenia st.4	0,70	0,64	
	Neuropatia obwodowa- st.3-4	0,73	0,65	
	Nudności/wymioty st.3-4	0,60	0,63	
	Zmęczenie	0,66	0,58	
	Gorączka neutropeniczna	0,54	0,56	
Humphreys 2013 [64]	Dane zaczerpnięte z Börjeson 1997 oraz Grunberg 1996		Dane zaczerpnięte z innych publikacji	
Kang 2015 [98]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika	
Kuchuk 2013 [86]	Biegunka st. I/II	0,76		W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami (podział na dwa stopnie).
	Syndrom rąk i nóg st. I/II	0,754		
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (mucositis/stomatitis) st. I/II	0,747		
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (mucositis/stomatitis) st. III/IV	0,739		
	Nudności st. I/II	0,73		
	Neuropatia czuciowa st. I/II	0,725		
	Neuropatia ruchowa III/IV	0,725		
	Zmęczenie st. I/II	0,719		
	Zmęczenie st. III/IV	0,717		
	Łysienie	0,716		
	Bóle mięśniowe st. I/II	0,715		
	Neuropatia ruchowa st. I/II	0,715		
	Bóle mięśniowe st. III/IV	0,704		
	Syndrom rąk i nóg st. III/IV	0,700		
	Neuropatia czuciowa st. III/IV	0,694		
Biegunka st. III/IV	0,677			
Mdłości st. III/IV (ostre mdłości i/lub wymioty wymagające interwencji medycznej)	0,621			

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności	Przyczyna wykluczenia
Kuenstner 2002 [87]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Lachaine 2005 [88]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Lloyd 2006 [89]	Biegunka i wymioty	-0,42629	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Wiek	0,0239	
	Stan stabilny choroba bez skutków ubocznych	0,715	
	Choroba stabilna	0,008871	
	Odpowiedź na leczenie	0,4063	
	Postęp choroby	-1,1477	
	Gorączka neutropeniczna	-0,6603	
	Syndrom rąk i nóg	-0,5184	
	Zapalenie jamy ustnej	-0,6634	
	Zmęczenie	-0,5142	
	Utrata włosów	-0,5086	
Lordick 2007 [67]	Dane zaczerpnięte z Borjeson 1997, Grunberg 1996 i Sun 2002		Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Maric 2010 [90]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Moore 2007 [62]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Nafees 2008 [91]	Progresja choroby	-0,1798	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Odpowiedź na leczenie	0,0193	
	Choroba stabilna	0,6532	
	Neutropenia	-0,08973	
	Gorączka neutropeniczna	-0,09002	
	Zmęczenie	-0,07346	
	Nudności i wymioty	-0,04802	
	Biegunka	-0,0468	
	Utrata włosów	-0,04495	
		Wysypka	
Rapoport 2010 [99]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Rapoport 2014 [100]	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Shabaruddin 2013 [92]	Nie dotyczy		Dane zaczerpnięte z innej publikacji

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności		Przyczyna wykluczenia
Shingler 2013 [94]	Stabilna choroba	0,792		W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Spadek użyteczności związany z bólem st.3-4	-0,236		
	Spadek użyteczności związany z dusznościami st.3-4	-0,242		
	Spadek użyteczności związany ze zmęczeniem st.3-4	-0,262		
	Spadek użyteczności związany z biegunką	-0,327		
	Spadek użyteczności związany z wymiotami i nudnościami st. 3-4	-0,357		
	Spadek użyteczności związany z progresją choroby	-0,473		
Shen 2014 [93]	Badanie przeprowadzone w Chinach			Brak poszukiwanego wskaźnika
Stein 2007 [101]	Nie dotyczy			Brak poszukiwanego wskaźnika.
Sun 2002 (VAS) [102]	Brak oznak choroby	1,00	1,00	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Idealna chemioterapia (T1,T2)	1,00	1,00	
	Utrata włosów	0,70	0,78	
	Pancytopenia	0,50	0,71	
	Zmęczenie	0,50	0,41	
	Neuropatia	0,45	0,51	
	Ototoksyczność	0,36	0,48	
	Dysuria	0,35	0,32	
	Zapalenie błony śluzowej	0,30	0,37	
	Nudności/wymioty (T1,T2)	0,20	0,18	
	Hepatotoksyczność	0,10	0,13	
	Najgorsza chemioterapia	0,03	0,53	

Publikacja	Stany	Wartości użyteczności		Przyczyna wykluczenia
Sun 2002 (TTO) [102]	Brak oznak choroby	1,00	1,00	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Idealna chemioterapia (T1,T2)	1,00	1,00	
	Utrata włosów	1,00	1,00	
	Pancytopenia	1,00	0,90	
	Zmęczenie	1,00	0,90	
	Neuropatia	0,95	0,90	
	Ototoksyczność	0,90	1,00	
	Dysuria	0,78	0,70	
	Zapalenie błony śluzowej	0,75	0,70	
	Nudności/wymioty (T1,T2)	0,75	0,50	
	Hepatotoksyczność	0,70	0,50	
	Najgorsza chemioterapia	0,00	0,00	
Sun 2014 (VAS) [95]	Menopauza		0,45*	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Zmiana diety		0,42*	
	Samocewn kowanie		0,33*	
	Seksualna dysfunkcja		0,30*	
	Skrócenie długości pochwy		0,26*	
	Biegunka		0,25*	
	Mdłości i wymioty		0,25*	
Krwawienie z odbytu		0,2*		
Sun 2014 (SG) [95]	Menopauza		0,90	W badaniu oceniano jakość życia pacjentów stosujących chemioterapię oraz wpływ poszczególnych działań niepożądanych na zmianę jakości życia, bez szczegółowego rozróżnienia stanów chorobowych związanych z nudnościami i wymiotami.
	Zmiana diety		0,90	
	Samocewn kowanie		0,70	
	Seksualna dysfunkcja		0,90	
	Skrócenie długości pochwy		0,90	
	Biegunka		0,70	
	Mdłości i wymioty		0,70	
Krwawienie z odbytu		0,60		
Yeo 2009 [96]	Nie dotyczy			Brak poszukiwanego wskaźnika.

* mediana

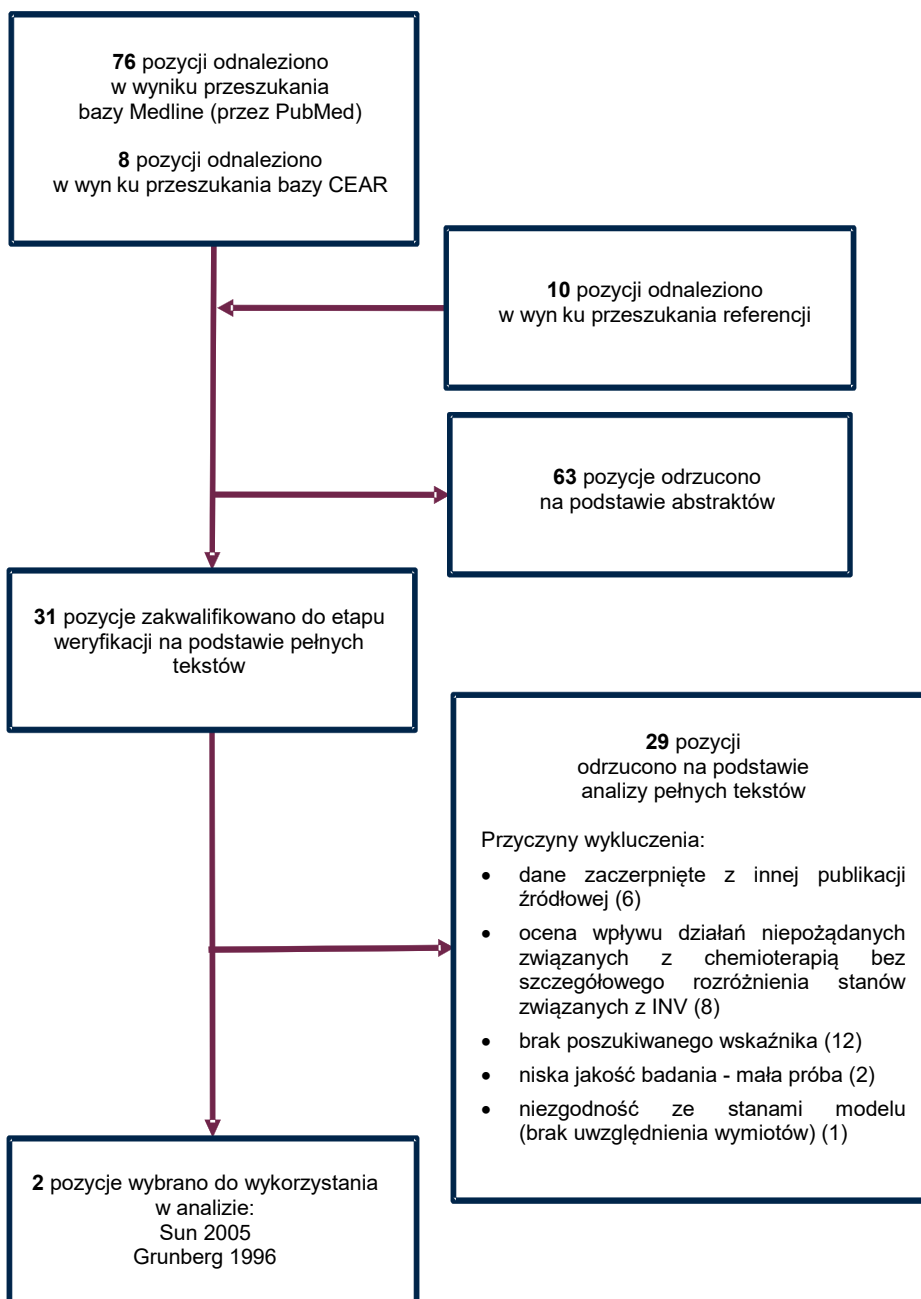
Podsumowanie

Wśród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów, będących badaniami źródłowymi, zaobserwowano duże rozbieżności dla wartości spadku użyteczności przy stanach dla nudności i wymiotów związanych z chemioterapią. Dla badań ukierunkowanych na pomiar użyteczności ze względu na wiele czynników związanych z chemioterapią (postęp nowotworu, działania niepożądane

chemioterapii) zaobserwowano mniejszy spadek użyteczności związany z występowaniem CINV, niż w przypadku badań ukierunkowanych na pomiar użyteczności stanów zdrowia przy chemioterapii związanych jedynie z nudnościami i wymiotami. Ze względu na cel analizy badania Beusterien 2010 [83], Havrilesky 2009 [85], Nafees 2008 [91], Lloyd 2006 [89] oraz Sun 2002 [102], ukierunkowanego na pomiar użyteczności stanu zdrowia z rozróżnieniem na wiele czynników związanych z przyjmowaniem chemioterapii, zostały one wykluczone z analizy. Ostatecznie spośród publikacji Grunberg 1996 [45], Lachaine 2005 [88], Shingler 2012 [94] oraz Sun 2005 [46] wybrano badanie Sun 2005 ze względu na zgodność stanów występujących w badaniu ze stanami występującymi w przyjętym w analizie modelu. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki badania Grunberg 1996. Opis danych zawartych w obu publikacjach oraz sposób ich wykorzystania w analizie zaprezentowano w rozdz. 3.3.

Poniżej w formie diagramu (Rysunek 4) opisano proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów.

Rysunek 4.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w CINV



C.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 119.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Typ analizy, sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Perspektywa analizy, państwo	Wyniki
Annemans 2008 [60]	<p>MEC: pacjenci z rakiem piersi leczeni cyklofosfamidem +/- doksorubicyną lub epirubicyną; HEC: pacjenci otrzymujący chemioterapię opartą na cisplatinie (>70 mg/m²)</p>	<p>MEC: APR p.o. + OND p.o. + DEX p.o. vs. OND p.o. + DEX p.o. HEC: APR p.o.+ OND i.v. + DEX p.o. vs. OND i.v. + OND p.o. + DEX p.o.</p>	CUA, drzewo decyzyjne	6 cykli o długości 21 dni	Perspektywa płatnika publicznego, Belgia	<p>Całkowita odpowiedź zdefiniowana jako brak wymiotów i brak leczenia ratunkowego w ciągu 5 dni od CTH</p> <p>MEC: QALY – APR 0,133; STD 0,119; inkrementalne 0,014; całkowita odpowiedź – APR 53%; STD 40%; inkrementalne 13%</p> <p>HEC: QALY – APR 0,142; STD 0,139; inkrementalne 0,003; całkowita odpowiedź – APR 72%; STD 61%; inkrementalne 11%</p>
Avritscher 2010 [61]	Pacjentki z rakiem piersi leczone antracykliną i cyklofosfamidem	<p>Schematy: 1) OND + DEX 2) OND + DEX + APR (po niepowodzeniu leczenia we wcześniejszym cyklu) 3) OND + DEX + APR 4) PAL + DEX 5) PAL + DEX + APR (po niepowodzeniu leczenia we wcześniejszym cyklu) 6) PAL + DEX + APR</p>	CUA, model Markowa	4 cykle o długości 21 dni	Perspektywa ubezpieczyciela, USA	<p>QALY: schemat 1) 0,1989 schemat 2) 0,2010 schemat 3) 0,2050 schemat 4) 0,2040 schemat 5) 0,2056 schemat 6) 0,2094</p>
Chan 2014 [68]	<p>HEC: pacjenci otrzymujący chemioterapię z cisplatiną (>=70mg/m²) MEC: pacjenci leczeni oksaliplatiną, karboplatiną, epirubicyną, idarubicyną, ifosfamidem, irynotekaniem, daunorubicyną,</p>	<p>Schemat 1) HEC: APR (dni 1-3) + OND (dzień 1) + DEX (dni 1-4) [APR] vs. schemat standardowy: OND (dzień 1) + DEX (dni 1-3) [STD] (dzień 1) Schemat 2) HEC: APR (dni 1-3) + ONDA (dzień 1) + DEX (dni 1-4)</p>	CUA + CEA, drzewo decyzyjne	5 dni	Płatnik publiczny, Hong Kong	<p>Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (brak wymiotów i brak leczenia ratunkowego w ciągu 5 dni).</p> <p>Schematy: 1) APR: 67,5%; STD: 47,5% 2) APR: 71,9%; STD: 59,8% 3) APR: 63,2%; STD: 46,8%</p> <p>Inkrementalne QALY: schemat 1) 0,001716 schemat 2) 0,000942</p>

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Typ analizy, sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Perspektywa analizy, państwo	Wyniki
	doksorubicyną, cyklofosfamidem IV lub cytarabinem IV	[APR] vs. schemat standardowy: OND (dni 1-4) + DEX (dni 1-4) [STD] Schemat 3) MEC: APR (dni 1-3) + ONDA (dzień 1) + DEX (dzień 1) [APR] vs. schemat standardowy: OND (dni 1-3) + DEX (dzień 1) [STD]				schemat 3) 0,00122
D'agostino 2015 [66]	Pacjenci otrzymujący HEC i MEC	NETU + PALO [NEPA] vs. APR + PALO [APPA] vs. PALO [PA]	CEA, model Markowa	5 dni	Państwo publiczne, Wielka Brytania	Dla HEC, QALD: NEPA 4,263; APPA 4,053 Dla MEC inkrementalne QALD: NEPA vs. PA 0,182
Humphreys 2013 [64]	Pacjenci otrzymujący chemioterapię z antracyklinami i cyklofosfamidem [MEC]	APR+OND+DEX [APR] vs. komparator dla Wielkiej Brytanii: OND + DEX + MCP [UKC]	CEA, drzewo decyzyjne	5 dni	Państwo publiczne, Wielka Brytania	Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (brak wymiotów i brak leczenia ratunkowego w ciągu 5 dni): APR: 63,7%; UKC: 46,8% Inkrementalne QALY: 0,0048
Lopes 2012 [65]	HEC: pacjenci otrzymujący chemioterapię z cisplatiną (>=70mg/m ²) MEC: pacjenci leczenia oksaliplatiną, karboplatiną, epirubicyną, idarubicyną, ifosfamidem, irynotekanem, daunorubicyną, doksorubicyną, cyklofosfamidem IV lub cytarabinem IV	Schemat 1) HEC: APR (dni 1-3) + OND (dzień1) + GRAN (dni 1-4) [APR] vs. schemat standardowy: OND + GRAN [STD] (dzień 1) Schemat 2) HEC: APR (dni 1-3) + ONDA (dzień 1) + GRAN (dni 1-4) [APR] vs. schemat standardowy: OND (dni 1-4) + GRAN (dni 1-4) [STD] Schemat 3) MEC: APR (dni 1-3) + ONDA (dzień 1) + GRAN (dzień 1) [APR] vs. schemat standardowy: OND (dni 1-3) + GRAN (dzień 1) [STD]	CEA, drzewo decyzyjne	5 dni	Państwo publiczne, Singapur	Inkrementalne QALY: schemat 1) 0,00172 schemat 2) 0,00094 schemat 3) 0,0012

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Typ analizy, sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Perspektywa analizy, państwo	Wyniki
Lordick 2007 [67]	Pacjenci otrzymujący chemioterapię z cisplatiną ($\geq 70\text{mg/m}^2$)	APR+OND+DEX [APR] vs. schemat standardowy: OND + DEX [STD]	CUA, drzewo decyzyjne	5 dni	Pacjent i płatnik publiczny, Niemcy	Całkowita odpowiedź: APR 67,5%, STD 47,5%, inkrementalne 20% QALY: APR 0,0097; STD 0,0080; inkrementalne 0,0017
Moore 2007 [62]	Pacjenci otrzymujący HEC opartą na cisplatinie (maks. 70mg/m^2)	Schemat 1) Standardowy: OND i.v. + DEX p.o. Schemat 2) trójlekowy: OND i.v. + DEX p.o. + APR p.o. Schemat 3) Standardowy + trójlekowy (jeżeli w poprzednim cyklu wystąpiło CINV)	CUA, model Markowa	5 cykli o długości 28 dni	Perspektywa płatnika publicznego, USA	QALY: schemat 1) 0,033 schemat 2) 0,040 schemat 3) 0,036
Zbrozek 1994 [63]	Pacjenci otrzymujący HEC	OND vs MCP	CUA, drzewo decyzyjne	24 h	Nie podano, USA	inkrementalne QALY: 0,00014

GRAN – granisetron, MCP – metoklopramid.

ANEKS D. PARAMETRY MODELU I WALIDACJA WEWNĘTRZNA

D.1. Parametry modelu

Zestawienie parametrów uwzględnionych w obliczeniach przy wybranych ustawieniach znajduje się na zakładkach *Parameters* oraz *ParametersA* w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

D.2. Walidacja wewnętrzna

Tabela 120.
Walidacja wewnętrzna modelu (perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS)

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Wartości użyteczności	Utilities	CK: 0,92 CO: 0,38 BO: 0,16 LR: 0,16	CK: 1 CO: 1 BO: 1 LR: 1	[redacted]	QALY ↑	[redacted]
			CK: 0 CO: 0 BO: 0 LR: 0	[redacted]	QALY ↓↓	[redacted]
Cena zbytu netto NEPA	Price_NEPA		0 zł	[redacted]	Koszt profilaktyki fazy ostrej NEPA ↓↓	[redacted]
Dzienna dawka potasu	AdditionalDrug_Potassium_Dose	1564 mg	0 mg	[redacted]	Koszt całkowity ↓	[redacted]

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Dzienna dawka tietyloperazyny	AdditionalDrug_Thiethyl_Dose	13 mg	0 mg	[REDACTED]	Koszt całkowity NEPA ↓ APR+OND ↓ OND =	[REDACTED]
Dzienna dawka metoklopramidu	AdditionalDrug_Metocl_Dose	30 mg	0 mg	[REDACTED]	Koszt całkowity =	[REDACTED]
Liczba dawek DEX – profilaktyka fazy późnej	HEC_CIS_ProphDel_DEXpo_numberOfDoses	NEPA: 3 APR+OND: 3 OND: 3	NEPA: 5 APR+OND: 5 OND: 5	[REDACTED]	Koszt DEX NEPA ↑ APR+OND ↑ OND ↑	[REDACTED]
			NEPA: 0 APR+OND: 0 OND: 0	[REDACTED]	Koszt DEX NEPA ↓↓ APR+OND ↓↓ OND ↓↓	[REDACTED]
Niepowodzenie leczenia – koszt wizyty ambulatoryjnej	TreatFail_OutpatientVisit	104 zł	0 zł	[REDACTED]	Niepowodzenie leczenia: inne koszty ↓	[REDACTED]
Niepowodzenie leczenia – koszt hospitalizacji (faza ostra)	TreatFail_Hospitalization_Acute	156 zł	0 zł	[REDACTED]	Niepowodzenie leczenia: inne koszty ↓	[REDACTED]
Niepowodzenie leczenia – koszt hospitalizacji (faza późna)	TreatFail_Hospitalization_Delayed	520 zł	0 zł	[REDACTED]	Niepowodzenie leczenia: inne koszty ↓↓	[REDACTED]

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Niepowodzenie leczenia – koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (faza ostra)	TreatFail_AE_Acute	52 zł	0 zł	[REDACTED]	Niepowodzenie leczenia: inne koszty ↓	[REDACTED]
Niepowodzenie leczenia – koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (faza późna)	TreatFail_AE_Delayed	0 zł	100 zł	[REDACTED]	Niepowodzenie leczenia: inne koszty ↑	[REDACTED]

↑,↓ nieznaczna zmiana wartości
 ↑↑,↓↓ duża zmiana wartości
 = brak zmiany