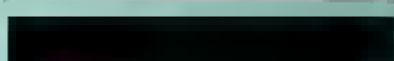


Analiza ekonomiczna

Deksametazon fosforanu
(*Dexamethasone Phosphate SF[®]*,
roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml)
w premedykacji przed
stosowaniem paklitakselu

Analiza ekonomiczna

Autorzy:



1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
3.	STRESZCZENIE	5
4.	CEL OPRACOWANIA.....	7
5.	METODYKA.....	8
5.1.	Strategia analityczna.....	8
5.2.	Problem decyzyjny.....	8
5.2.1.	Populacja (P).....	9
5.2.2.	Interwencja (I).....	10
5.2.3.	Komparator, technologia opcjonalna (C)	10
5.2.4.	Efekty zdrowotne (O)	12
5.3.	Perspektywa	12
5.4.	Horyzont czasowy.....	13
5.5.	Dyskontowanie.....	13
5.6.	Próg opłacalności.....	13
5.7.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
6.	OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	17
6.1.	Skuteczność kliniczna	17
6.2.	Bezpieczeństwo.....	18
6.3.	Jakość życia	19
6.4.	Technika analityczna.....	19
7.	OCENA KOSZTÓW	21
7.1.	Koszty deksametazonu <i>i.v.</i>	21
7.1.1.	DEX <i>i.v.</i> wydawany w aptece na receptę	22
7.1.2.	DEX <i>i.v.</i> wydawany w ramach chemioterapii.....	23
7.2.	Koszty deksametazonu <i>p.o.</i>	24
7.3.	Koszty pozostałych leków stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu	25
7.4.	Koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości	26
7.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	26
8.	MODELOWANIE	27
8.1.	Opis modelu	27
8.2.	Założenia modelu.....	28
8.3.	Parametry i dane wejściowe do modelu.....	30
8.3.1.	Parametry efektywności klinicznej	30
8.3.2.	Parametry kosztowe.....	35
8.3.3.	Zestawienie parametrów modelu	36
8.4.	Walidacja modelu.....	37
9.	PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	38
9.1.	Analiza koszty-konsekwencje	38
9.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową	40
9.2.1.	DEX <i>i.v.</i> wydawany w aptece na receptę	40
9.2.2.	DEX <i>i.v.</i> wydawany w ramach chemioterapii.....	41
10.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	43
10.1.	Analiza wrażliwości wraz z analizą progową	43
10.1.1.	Założenia.....	43

10.1.2.	Wyniki wraz z analizą progową	45
10.2.	Analiza probabilistyczna.....	49
10.3.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	49
11.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI	50
11.1.	Źródła danych.....	50
11.1.1.	Analizy ekonomiczne.....	50
11.1.2.	Użyteczności	51
11.2.	Etapy selekcji publikacji.....	52
11.3.	Zidentyfikowane badania	53
11.3.1.	Analizy ekonomiczne.....	53
11.3.2.	Użyteczność	55
12.	OGRANICZENIA	57
13.	DYSKUSJA	58
14.	WNIOSKI	60
15.	ZAŁĄCZNIKI	61
15.1.	Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	61
15.1.	Dane IMS dotyczące sprzedaży deksametazonu fosforanu	63
15.2.	Algorytm mapujący z publikacji Longworth 2014 [17].....	65
15.3.	Urzędowa marża detaliczna [31].....	66
15.4.	Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu	67
15.5.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	68
15.6.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	74
16.	SPIS TABEL	75
17.	SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	77
18.	REFERENCJE	78
19.	WKŁAD PRACY	80

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	<i>Cost-minimisation Analysis</i>	Analiza minimalizacji kosztów
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i>	Analiza koszty-żyteczność
CUR	<i>Cost-Utility Ratio</i>	Współczynnik koszty-żyteczność
DEX	<i>Dexamethasone</i>	Deksametazon fosforanu
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>	Narzędzie do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia
FACT-O	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy for Ovarian Cancer</i>	Narzędzie do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia
GKS	-	Glikokortykosteroidy, kortykosteroidy, sterydy
i.v.	<i>Intravenously</i>	Dożylnie
MZ	-	Minister Zdrowia
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
P-HSR	<i>Paclitaxel-associated hypersensitivity reaction</i>	Reakcja nadwrażliwości na paklitaksel
PICO	<i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne
p.o.	<i>Per oral</i>	Doustnie
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>	Lata życia skorygowane o jakość

3. Streszczenie

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia deksametazonem fosforanu (*Dexamethasone Phosphate SF[®]*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml) stosowanym w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych deksametazonu fosforanu (*Dexamethasone Phosphate SF[®]*) oceniono metodą analizy minimalizacji kosztów. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był deksametazon fosforanu w postaci roztworu do wstrzykiwań podawany dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu oraz deksametazon fosforanu w postaci tabletek podawany doustnie 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu.

Źródła danych

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. [23].

Standardy premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości oraz opinie ekspertów medycznych (w drodze konsultacji bezpośrednich i mailowych) [16, 18, 20, 27].

Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ [14, 33, 34].

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [31].

Badania kliniczne, publikacje dotyczące jakości życia oraz innych kluczowych parametrów [32, 11, 12, 13, 17].

Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta).

Analizę przeprowadzono w oparciu o model decyzyjny, skonstruowany w programie *TreeAge Pro[®]* z 28-dniowym horyzontem czasowym. Z uwagi na brak różnic w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii w przygotowanej analizie klinicznej [21] zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimization Analysis*, CMA). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były: deksametazon w postaci dożylnej (*i.v.*) w dawce 20 mg podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu oraz deksametazon w postaci doustnej (*p.o.*) w dawce 20 mg podawany 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu.

Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych (horyzont czasowy poniżej 1 roku).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty deksametazonu *i.v.*, deksametazonu *p.o.*, pozostałych leków stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu oraz koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości.

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*, QALY). Wynik analizy przedstawia oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania deksametazonu fosforanu *i.v.*, a kosztem stosowania deksametazonu fosforanu *p.o.* oraz współczynnika użyteczności kosztów dla DEX *i.v.* i DEX *p.o.* (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*). Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę wrażliwości.

Wyniki

W 28-dniowym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta stosującego premedykację przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w przypadku zastosowania DEX *i.v.* oraz DEX *p.o.* uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 0,06 QALY (brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii).

DEX *i.v.* wydawany w aptece na receptę

[REDACTED]

[REDACTED]

DEX *i.v.* wydawany w ramach chemioterapii

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Dexamethasone Phosphate SF[®]*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml zawierającego deksametazon fosforanu pozwoliłoby na uzyskanie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej celem łagodzenia reakcji nadwrażliwości dla pacjentów z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu.

Przewagą DEX *i.v.* jest jego praktyczne zastosowanie i wysoki *compliance* [20]. Schemat podawania DEX w postaci doustnej jest mniej wygodny dla pacjentów, ponieważ należy go wziąć 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu. Ponadto, im wyższa dawka GKS tym większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu *Yanaranop 2016* pacjenci stosujący DEX *p.o.* skarżyli się częściej na: podrażnienie ze strony żołądka, metaliczny smak w ustach, zwiększone łaknienie, trądzik, bezsenność i wahania nastroju. Ponadto, niestosowanie się do zaleceń lekarza (np. pominięcie 1 dawki DEX przed podaniem chemioterapii) może doprowadzić do sytuacji zagrażającej życiu. [32]

W Polsce DEX w postaci doustnej dostępny jest wyłącznie w opakowaniu po 0,5 mg i 1 mg. Zgodnie z wytycznymi powinien być on podawany w dawce 20 mg 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu, co wiąże się z zażyciem aż 40 lub 80 tabletek leku przed podaniem chemioterapii. Z kolei DEX w postaci dożylny podawany jest w dawce 20 mg wyłącznie raz 30 min przed podaniem wlewu paklitakselu. Stosowanie tak dużej liczby tabletek może wiązać się z problemami zarówno dla pacjentów, jaki i pracowników opieki medycznej. Pacjenci muszą uporać się z niedogodnościami, jakimi niewątpliwie jest konieczność zażywania ogromnej liczby tabletek, czy w niektórych przypadkach koniecznością stawienia się dzień wcześniej w szpitalu. Należy jednak pamiętać, że obciążony jest nie tylko pacjent, ale również szpital/świadczeniodawca.

Pomimo, że reakcje nadwrażliwości zdarzają się stosunkowo rzadko, to ich burzliwy przebieg może spowodować rezygnację z dalszego leczenia. Dla lekarza ważne jest, by wiedzieć czy w przypadku nadwrażliwości można powtórzyć premedykację i próbować ponownie bezpiecznie podać lek. Dla niektórych pacjentek może to być jedyna szansa skutecznego leczenia [16].

Refundacja leku *Dexamethasone phosphate SF[®]* zwiększy dostęp pacjentom poddawanych chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu do skutecznej i dobrze tolerowanej terapii.

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia deksametazonem fosforanu (*Dexamethasone Phosphate SF®*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml) stosowanym w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 5.2).

PICO(S)

<input type="checkbox"/> Populacja	Premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w nowotworach złośliwych.
<input type="checkbox"/> Interwencja	Deksametazon w postaci dożylniej w dawce 20 mg podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu.
<input type="checkbox"/> Komparator	Deksametazon w postaci doustnej w dawce 20 mg podawany 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu.
<input type="checkbox"/> Efekty zdrowotne	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> , QALY).
<input type="checkbox"/> (Badania)	Pierwotne badania <i>head-to-head</i> z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych (zidentyfikowano 1 badanie RCT: <i>Yanaranop 2016</i> [32] na podstawie analizy efektywności klinicznej) oraz badania zidentyfikowane na podstawie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby identyfikacji kluczowych parametrów modelu: użyteczności, wskaźnik <i>compliance</i> .

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych deksametazonu fosforanu (*Dexamethasone Phosphate SF®*) oceniono metodą analizy minimalizacji kosztów. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był deksametazon fosforanu w postaci roztworu do wstrzykiwań podawany dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu oraz deksametazon fosforanu w postaci tabletek podawany doustnie 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sun-Farm Sp. z o.o.

5. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z obowiązującymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 04.01.2010 roku [2]) oraz Rozporządzeniem 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 [29] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 15.1). Ponadto analizę ekonomiczną dostosowano do aktualnych wytycznych z sierpnia 2016 r. [1].

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń przeprowadziło dwóch ekspertów w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie ekonomicznej oraz danych osobowych ekspertów medycznych dołączono do referencji [20]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano nazwisk.

5.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano *de novo* w oparciu o model decyzyjny przygotowany w programie *TreeAge Pro*[®] na podstawie wyników opracowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (strategia 3 wg wytycznych AOTMIT [2]).

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane z badań zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [21] i niniejszej analizy oraz opinii eksperckich [20].

5.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO(S) (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, badania) zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego, oceniającą efektywność kliniczną deksametazonu fosforanu

w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu, w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

Analiza dotyczy preparatu zawierającego deksametazon fosforanu: *Dexamethasone Phosphate SF®*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml; kod EAN 5909991256791.

5.2.1. Populacja (P)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt *Dexamethasone phosphate SF®* jest wskazany w leczeniu ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny) oraz w sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów (GKS) celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej [5].

Wnioskowane wskazanie dotyczy premedykacji deksametazonem *i.v.* przed podaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka występowania) reakcji nadwrażliwości na paklitaksel (PAK), które jest zgodne z ChPL dla produktów zawierających paklitaksel.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych paklitakselu [7, 8, 9, 10], podawanie PAK dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Populację docelową stanowią, zatem osoby powyżej 18 roku życia z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu (premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości).

Wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, oparte zostało o randomizowane badanie (*Yanaranop 2016* [32]), w którym populacja włączona do badania odpowiada populacji wnioskowanej. Szczegółowy opis populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 8.3.1.1.

Zatem populacja docelowa jest zgodna z ChPL (sytuacje kliniczne wymagające zastosowania GKS celem leczenia i/lub łagodzenia objawów choroby podstawowej) dla deksametazonu [5] oraz paklitakselu [7, 8, 9, 10], a także opiniami ekspertów medycznych [20] oraz z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.

5.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest deksametazon fosforanu (DEX) w postaci dożylniej (*i.v.*, ang. *intravenously*) (*Dexamethasone Phosphate SF[®]*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml; kod EAN 5909991256791) stosowany w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości.

Deksametazon fosforanu w postaci dożylniej w dawce 20 mg jest podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu [7, 8, 9, 10].

5.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [2]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [29].

Zgodnie z ChPL produkt *Dexamethasone phosphate SF[®]* jest objęty następującymi wskazaniami rejestracyjnymi [5]:

- ostre stany zagrożenia życia wymagające podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny);
- sytuacje kliniczne wymagające zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej.

Z kolei przed podaniem paklitakselu u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora H₂: DEX w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie. DEX podawany przed zastosowaniem paklitakselu: podanie doustne: około 12 i 6 godz. lub podanie dożylnie: 30 do 60 min [7, 8, 9, 10].

Wytyczne polskiej praktyki klinicznej wskazują na stosowanie glikokortykosteroidów (deksametazonu w postaci doustnej lub dożylniej) w premedykacji przed podaniem paklitakselu.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt deksametazon jest jedynym sterydem stosowanym w premedykacji przed stosowaniem taksanów. Ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi w Opinii Rady Przejrzystości nr 364/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających

substancje czynne: aprepitantum, dexamethasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (wskazanie dla deksametazonu: premedykacja przed stosowaniem taksanów (docetaksel i paklitaksel) oraz w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych oraz przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) [25] eksperci zgodnie stwierdzili, że dla deksametazonu nie ma alternatywy terapeutycznej.

W tabeli poniżej zaprezentowano stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniu premedykacja przed stosowaniem paklitakselu. [20]

Tabela 1 Stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu

Premedykacja przed stosowaniem paklitakselu	Odpowiedź
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	DEX w postaci doustnej i dożyłnej
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię (deksametazon w postaci dożyłnej)	DEX w postaci doustnej
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	DEX w postaci doustnej
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu	DEX w postaci doustnej i dożyłnej
Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	DEX w postaci doustnej i dożyłnej

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [23] deksametazon w postaci doustnej jest finansowany w Polsce w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji w ramach grupy limitowej 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego.

W związku z powyższym, za adekwatny komparator dla wnioskowanej interwencji możemy uznać deksametazon w postaci doustnej.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [29, 31], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych).

W badaniu *Yanaranop 2016* [32] deksametazon fosforanu w postaci doustnej w dawce 20 mg był stosowany 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu. Dawkowanie w badaniu jest zgodne z praktyką kliniczną w Polsce, wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych.

5.2.4. Efekty zdrowotne (O)

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years, QALY*).

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego.

5.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 [29] analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ❖ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) – perspektywa NFZ;
- ❖ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta) – perspektywa wspólna.

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty ponoszone przez pacjentów dotyczą jedynie współpłacenia za leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

5.4. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 28-dniowy horyzont czasowy. Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych i został określony na podstawie okresu obserwacji w badaniu klinicznym włączonym do analizy efektywności klinicznej (*Yanaranop 2016 [32]*).

Pomimo, że oceniane interwencje są stosowane do krótkotrwałego użytku (deksametazon w postaci dożyłnej podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu lub deksametazon w postaci doustnej podawany 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu), 28-dniowy horyzont czasowy jest odpowiedni, aby możliwa była ocena różnic pomiędzy wynikami i kosztami ocenianej interwencji i komparatora. Założony horyzont czasowy pozwala na ocenę wyników dotyczących jakości życia pacjentów (w badaniu *Yanaranop 2016 [32]* ocenę jakości życia pacjentów za pomocą skali FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy for Ovarian Cancer*) przeprowadzono przed rozpoczęciem badania (*baseline*) oraz po 28 dniach).

5.5. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku, dlatego też nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych [2].

5.6. Próg opłacalności

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) [31] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, 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. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.) [31].

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 opublikowane w dniu 3 listopada 2016 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2016 r., poz. 1030) zgodnie, z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 w Polsce określona została na kwotę 43 334 PLN, wysokość progu kosztu uzyskania

dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Tym samym kwota 130 002 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) [29].

5.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją leku *Dexamethasone Phosphate SF[®]*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml.

Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym „nowotwory złośliwe - premedykacja” Lek, stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory)
Poziom odpłatności	bezpłatnie*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowana cena zbytu netto	<i>Dexamethasone Phosphate SF[®]</i> , roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml – ██████████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██████████

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [31], udowodniona skuteczność w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości u chorych na nowotwory złośliwe [21]

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie leku *Dexamethasone Phosphate SF[®]* (roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml.) w wykazie leków refundowanych:

- dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym „nowotwory złośliwe - premedykacja” i;
- stosowanych w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory);

wydawanych pacjentom bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej.

Ordynowanie leku możliwe jest zarówno w warunkach szpitalnych (przez lekarzy specjalistów z dziedziny onkologii) jak i otwartej refundacji aptecznej (przez lekarzy specjalistów m.in. ginekologów np. w przypadku chorych z nowotworem jajnika). Założenie takie zostało przyjęte po analizie danych *IMS Health Poland* udostępnionych przez firmę *Sun-Farm Sp. z o.o.*, które wskazują, że deksametazon fosforanu w postaci dożylniej jest wydawany zarówno w warunkach szpitalnych jak i w sprzedaży aptecznej (szczegóły zamieszczono w załączniku 15.1). Ponadto eksperci medyczni wskazali, że w taki sposób może być ordynowany deksametazon w postaci doustnej oraz dożylniej.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie z którym, minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „bezpłatnie” - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego. [31] Wystąpienie reakcji nadwrażliwości po podaniu taksanów można znacząco zmniejszyć poprzez zastosowanie premedykacji m.in. z zastosowaniem deksametazonu [26]. Analiza efektywności klinicznej wykazała, że deksametazon *i.v.* ma udowodnioną skuteczność w profilaktyce reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym leczonych paklitakselem [21], a zatem analizowana interwencja spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [31].

Obecnie na wykazie leków refundowanych, w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” oraz katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” brak jest preparatów zawierających deksametazon w postaci roztworu do wstrzykiwań (w katalogu A1 znajduje się jedynie deksametazon w postaci doustnej w grupie limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego”).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [31] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności”. Dopuszcza się tworzenie: 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny

sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Z uwagi na brak podobnej grupy limitowej na liście A1 i C [23] lek *Dexamethasone Phosphate SF[®]* powinien zostać zakwalifikowany do nowej grupy limitowej.

6. Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *NUEVO HTA* [21], na podstawie którego oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo deksametazonu *i.v.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym.

Modelowanie przebiegu choroby oparto na publikacjach, w których przedstawiono dane w sposób najbardziej użyteczny w przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz wykorzystano dane o najwyższej wiarygodności i jakości spośród wszystkich aktualnie dostępnych danych w procesie tworzenia raportu HTA.

Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi [4, 26] reakcje nadwrażliwości pojawiają się najczęściej w ciągu kilku pierwszych minut podawania leku. U 95% przypadków reakcje występują podczas 1 lub 2 infuzji. Przy czym większość odnotowuje się po 1 infuzji leku. Zaprezentowany okres obserwacji (tj. wyniki dla skuteczności klinicznej wyłącznie po 1 cyklu chemioterapii w badaniu *Yanaranop 2016* [32]) jest wystarczający do oceny efektywności klinicznej deksametazonu.

6.1. Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (*Yanaranop 2016* [32], *Rosenberg 2002* [28]) bezpośrednio porównujące DEX *i.v.* vs DEX *p.o.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu zmniejszenia reakcji nadwrażliwości na ten lek.

Należy podkreślić, iż badanie *Yanaranop 2016* stanowiło badanie o najwyższej wiarygodności wewnętrznej oceniające DEX podawany dożylnie w populacji docelowej (pacjenci z nowotworem). W skali JADAD otrzymało 5 punktów, co wskazuje na wysoką wiarygodność badania (opis randomizacji, zaślepienia, utrat z badania). Z kolei badanie *Rosenberg 2002* charakteryzowało się niższą wiarygodnością i otrzymało 3 punkty w skali JADAD ze względu na brak zaślepienia. Ponadto, badanie *Rosenberg 2002* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektywności klinicznej paklitakselu, natomiast ocena deksametazonu stanowiła dodatkowy cel badania.

W związku z tym możemy stwierdzić, iż badanie *Yanaranop 2016* jest kluczowym (głównym) badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

- ❖ W badaniu *Yanaranop 2016* częstość występowania reakcji nadwrażliwości ogółem po podaniu 1 cyklu chemioterapii zawierającej paklitaksel była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*) i wynosiła odpowiednio 17,9% i 19,1%.
- ❖ Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu *Rosenberg 2002*, w którym okres obserwacji był dłuższy, gdzie częstość występowania P-HSR ogółem była również porównywalna pomiędzy grupami (DEX *i.v.*: 24,2% vs DEX *p.o.*: 22,6%).
- ❖ W badaniu *Yanaranop 2016* odnotowano wyłącznie 1 przypadek poważnej P-HSR u 62-letniej kobiety, która otrzymała DEX *i.v.*, gdzie wszystkie objawy reakcji nadwrażliwości ustąpiły po podaniu leków ratunkowych. Z kolei w publikacji *Rosenberg 2002* obserwowano P-HSR 3 i 4 stopnia nasilenia tylko u 5% pacjentów w obu analizowanych grupach.

W obu badaniach obliczone ryzyka względne nie wykazały istotności statystycznej wyników, a tym samym została spełniona hipoteza równoważności w badaniu *Yanaranop 2016*, czyli DEX *i.v.* posiada porównywalną skuteczność kliniczną w zmniejszaniu reakcji nadwrażliwości jak DEX *p.o.*

Przewagą DEX *i.v.* jest jego praktyczne zastosowanie, co może przełożyć się na *compliance*. Schemat podawania DEX w postaci doustnej jest mniej wygodny dla pacjentów, ponieważ należy go przyjąć 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu. Ponadto, w Polsce DEX w postaci doustnej dostępny jest wyłącznie w opakowaniu po 1 mg. Zgodnie z wytycznymi powinien być on podawany w dawce 20 mg 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu co wiąże się z zażyciem aż 40 tabletek leku przed podaniem chemioterapii. Niestosowanie się do zaleceń lekarza (np. pominięcie 1 dawki DEX przed podaniem chemioterapii) może doprowadzić do sytuacji zagrażającej życiu.

6.2. Bezpieczeństwo

- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla DEX *i.v.*, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do DEX *p.o.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu (wyniki nieistotne statystycznie).
- ❖ Wyjątek stanowi trądzik gdzie wykazano istotną statystycznie większą częstość jego występowania w grupie DEX *p.o.*

Na podstawie włączonego do analizy głównej badania *Yanaranop 2016* [32] możemy stwierdzić, iż DEX *i.v.* wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że im wyższa dawka GKS tym więcej działań niepożądanych. W badaniu *Yanaranop 2016* pacjenci stosujący DEX *p.o.* skarżyli się częściej na: podrażnienie ze strony żołądka, metaliczny smak w ustach, zwiększone łaknienie, trądzik, bezsenność i wahania nastroju.

6.3. Jakość życia

W badaniu *Yanaranop 2016* [32] analizowano również jakość życia po 28 dniach, która jest w szczególności istotna w kontekście omawianych jednostek chorobowych. Samo zdiagnozowanie choroby nowotworowej obniża jakość życia, a konieczność stosowania chemioterapii i możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości w znaczny sposób obniża jakość życia pacjentów, a także negatywnie wpływa na ich stan zdrowia psychicznego [35].

- ❖ W badaniu *Yanaranop 2016* [32] nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*) dla wszystkich punktów dotyczących jakości życia (dobrostan fizyczny, dobrostan społeczny, dobrostan emocjonalny, dobrostan funkcjonalny, wskaźnik TOI, podskale specyficzne dla nowotworu jajnika (OCS), kwestionariusz FACT-O, kwestionariusz FACT-G).
- ❖ Natomiast wykazano, iż stosowanie zarówno DEX *i.v.* jak i DEX *p.o.* związane było z istotną statystycznie poprawą wskaźników dotyczących jakości zdrowia po 28 dniach względem wartości wyjściowych.

6.4. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia wytyczne AOTMiT [2] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

- Analiza koszty-użyteczność;
- Analiza koszty-efektywność;
- Analiza minimalizacji kosztów.

Z uwagi na stwierdzenie równorzędności klinicznej w analizie efektywności klinicznej (tj. brak różnic w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii, rozdział 6.1 [21]) zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej będzie analiza minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimization Analysis*, CMA).

Wynik analizy przedstawia oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania deksametazonu fosforanu *i.v.*, a kosztem stosowania deksametazonu fosforanu *p.o.* oraz współczynnika użyteczności kosztów dla DEX *i.v.* i DEX *p.o.* (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*).

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych na drodze modelowania, bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (CUR).

Odniesienie do art.13

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

W przypadku analizowanego leku stosowanego w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) [36].

Analiza kliniczna [21] nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości deksametazonu *i.v.* nad deksametazonem *p.o.* (*Yanaranop 2016* [32]). Z tego względu obliczono cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania DEX *i.v.* jest równy kosztowi stosowania DEX *p.o.* (tj. przy której współczynnik $CUR_{DEX\ i.v.}$ nie jest wyższy od współczynnika $CUR_{DEX\ p.o.}$).

7. Ocena kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z premedykacją przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- ❖ koszty deksametazonu *i.v.* oraz deksametazonu *p.o.*;
- ❖ koszty pozostałych leków stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu;
- ❖ koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości;
- ❖ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 26 października 2016 roku. Koszty deksametazonu *p.o.* zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [23]. W analizie nie uwzględniono kosztu chemioterapii paklitakselem, ponieważ koszty te nie dotyczą premedykacji.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różnią się dla porównywanych interwencji i wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

7.1. Koszty deksametazonu *i.v.*

Deksametazon fosforanu w postaci roztworu do wstrzykiwań (lek *Dexamethasone Phosphate SF[®]*) nie znajduje się aktualnie na wykazie leków refundowanych [23]. Założono, że w przypadku refundacji produkt leczniczy *Dexamethasone Phosphate SF[®]* będzie finansowany w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory); prawdopodobna data wejście w życie decyzji refundacyjnej: 1 lipca 2017 r.

Cenę hurtową preparatu *Dexamethasone Phosphate SF[®]* w postaci dożylniej obliczono na podstawie proponowanej przez producenta, firmę *Sun-Farm Sp. z o.o.*, ceny zbytu netto (tj. ceny *ex-factory*).

Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [22] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [31].

Tabela 3 Kalkulacja ceny hurtowej leku *Dexamethasone Phosphate SF*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Źródła danych
<i>Dexamethasone Phosphate SF</i> [®] , roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[firma Zlecająca, 22, 31]

op. – opakowanie

7.1.1. DEX *i.v.* wydawany w aptece na receptę

W sytuacji wprowadzenia refundacji deksametazonu *i.v.* w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie detalicznej za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej (rozdział 5.7)).

W kalkulacji ceny detalicznej preparatu *Dexamethasone Phosphate SF*[®] uwzględniono marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji [31].

Tabela 4 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu *Dexamethasone Phosphate SF*[®] wydawanego w aptece na receptę

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Dexamethasone Phosphate SF</i> [®] , roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	39,01

*marża detaliczna od ceny hurtowej naliczana jest zgodnie z zasadą przedstawioną w załączniku (Tabela 31)

Zgodnie z zalecany dawkowaniem deksametazon *i.v.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości jest podawany w dawce 20 mg 30 minut przed podaniem paklitakselu [7, 8, 9, 10, 16, 18, 27].

Uwzględnione dawkowanie jest zgodne z ChPL leku *Dexamethasone Phosphate SF*[®] (ogólne wytyczne dawkowania: od 4 do 16 mg na dobę, a wyjątkowo do 32 mg na dobę [5]), dawkowaniem z badania klinicznego *Yanaranop 2016* [32] oraz zostało potwierdzone przez ekspertów medycznych [20].

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe deksametazonu *i.v.* wydawanego w aptece na receptę w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 5 Kalkulacja kosztów deksametazonu *i.v.* wydawanego w aptece na receptę w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Źródła danych
Koszt za opakowanie deksametazonu <i>i.v.</i> 5 amp.a 1 ml (4 mg/ml) wydawanego w aptece na receptę [PLN]	■	■	[22, 31]
Koszt jednostkowy deksametazonu <i>i.v.</i> wydawanego w aptece na receptę [PLN/mg]	■	■	[22, 31]
Zalecane dawkowanie w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu (DD)	20 mg		[7, 8, 9, 10, 16, 18, 27, 32]
Koszt deksametazonu <i>i.v.</i> wydawanego w aptece na receptę [PLN/DD]	■	■	kalkulacja

7.1.2. DEX *i.v.* wydawany w ramach chemioterapii

W sytuacji wprowadzenia refundacji deksametazonu *i.v.* w ramach „wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach chemioterapii) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej (rozdział 5.7)).

 Tabela 6 Wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu *Dexamethasone Phosphate SF®* wydawanego w ramach chemioterapii

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeń (obiorcy) [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Dexamethasone Phosphate SF®</i> , roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml	■	■	■	■

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem deksametazon *i.v.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości jest podawany w dawce 20 mg 30 minut przed podaniem paklitakselu [7, 8, 9, 10, 16, 18, 27].

Uwzględnione dawkowanie jest zgodne z ChPL leku *Dexamethasone Phosphate SF®* (ogólne wytyczne dawkowania: od 4 do 16 mg na dobę, a wyjątkowo do 32 mg na dobę [5]), dawkowaniem z badania klinicznego *Yanaranop 2016* [32] oraz zostało potwierdzone przez ekspertów medycznych [20].

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe deksametazonu *i.v.* wydawanego w ramach chemioterapii w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 7 Kalkulacja kosztów deksametazonu i.v. wydawanego w ramach chemioterapii w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Źródła danych
Koszt za opakowanie deksametazonu i.v. 5 amp. a 1 ml (4 mg/ml) wydawanego w ramach chemioterapii [PLN]	■	■	[22, 31]
Koszt jednostkowy deksametazonu i.v. wydawanego w ramach chemioterapii [PLN/mg]	■	■	[22, 31]
Zalecane dawkowanie w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu (DD)	20 mg		[7, 8, 9, 10, 16, 18, 27, 32]
Koszt deksametazonu i.v. wydawanego w ramach chemioterapii [PLN/DD]	■	■	kalkulacja

7.2. Koszty deksametazonu p.o.

Deksametazon fosforanu w postaci doustnej jest wskazany w chorobach reagujących na leczenie glikokortykosteroidami [6].

Deksametazon fosforanu w postaci doustnej jest refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu pozarejestrowanym (nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja) w ramach grupy limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego” [23].

Tabela 8 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających deksametazon p.o. [23]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
<i>Pabi-Dexamethason</i> [®] , tabl., 500 µg, 20 szt.	12,15	11,50	ryczałt	3,85	8,30
<i>Pabi-Dexamethason</i> [®] , tabl., 1 mg, 20 szt.	22,99	22,99	ryczałt	3,20	19,79

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem deksametazon p.o. w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości jest podawany w dawce 20 mg 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu [7, 8, 9, 10, 16, 18, 27].

Uwzględnione dawkowanie jest zgodne z dawkowaniem z badania klinicznego *Yanaranop 2016* [32] oraz zostało potwierdzone przez ekspertów medycznych [20]. Biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie oraz wielkość opakowań w Polsce DEX w postaci doustnej dostępny jest wyłącznie w opakowaniu po 0,5 mg lub 1 mg, co wiąże się z zażyciem aż 80 lub 40 tabletek leku przed podaniem chemioterapii. Z tego względu do kalkulacji kosztów DEX p.o. wybrano opakowanie *Pabi-Dexamethason*[®], tabl., 1 mg, 20 szt., a więc mniejszą liczbę zużytych tabletek przed podaniem chemioterapii.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe deksametazonu p.o. w zależności od perspektywy analizy.

Tabela 9 Kalkulacja kosztów deksametazonu p.o. w zależności od perspektywy analizy

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Źródła danych
Koszt za opakowanie deksametazonu p.o. 1 mg, 20 szt. [PLN]	19,79	22,99	[23]
Koszt jednostkowy deksametazonu p.o. [PLN/mg]	-0,99 (0,9895)	-1,15 (1,1495)	[23]
Zalecane dawkowanie w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu (DD)	40 mg (20 mg 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu)		[7, 8, 9, 10, 16, 18, 27, 32]
Koszt deksametazonu p.o. [PLN/DD]	39,58	45,98	kalkulacja

7.3. Koszty pozostałych leków stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu

W premedykacji przed stosowaniem paklitakselu oprócz deksametazonu pacjenci otrzymują również 50 mg ranitydyny oraz 50 mg difenhydraminy (oba leki w postaci dożylniej) podawane 30 minut przed wlewem paklitakselu [16, 18, 20, 27]. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych wymienione substancje są finansowane w ramach świadczenia związanego z podaniem chemioterapii [20].

W przypadku chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu, który chory otrzymuje w formie wlewu dożylnego, podanie odbywa się w ramach hospitalizacji [20]. W tabeli poniżej przedstawiono świadczenia w ramach, których rozliczane może być podanie paklitakselu oraz pozostałych leków stosowanych w premedykacji na podstawie opinii ekspertów medycznych [20].

Tabela 10 Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii oraz pozostałych leków stosowanych w premedykacji

Parametr	Nazwa (kod świadczenia)	Wycena punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Hospitalizacja w ramach, której podawane są leki	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175)	7	52	364,00	[14, 20, 33, 34]
	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (5.08.05.0000171)	10	52	520,00	

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2016 w zakresie leczenia szpitalnego [14]; *koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

Na podstawie powyższych świadczeń skalkulowano średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii oraz pozostałych leków stosowanych w premedykacji w wysokości 442,00 PLN $((364+520)/2)$.

Koszt ten nie będzie stanowił kosztów różniących z uwagi na porównywalną skuteczność ocenianych interwencji.

7.4. Koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na paklitaksel, zostaje przerwana infuzja leku, a pacjent jest hospitalizowany (świadczenie: „hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach (5.08.05.0000176)”).

Tabela 11 Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości

Parametr	Nazwa (kod świadczenia)	Wycena punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Hospitalizacja związana z ciężką reakcją nadwrażliwości	Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach (5.08.05.0000176)	3	52	156,00	[14, 20, 33, 34]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2016 w zakresie leczenia szpitalnego [14]; *koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W badaniu *Yanaranop 2016* [32] zdarzenia niepożądane związane z krótkotrwałym stosowaniem kortykosteroidów różniły się pomiędzy grupami DEX *i.v* oraz DEX *p.o.*. Trądzik występował istotnie częściej w grupie DEX *p.o.* niż w grupie DEX *i.v.* (10,6% versus 2,1%, $p = 0,004$). Zaobserwowano również tendencję do większej liczby innych zdarzeń niepożądanych w grupie DEX *p.o.*, tj. podrażnienie żołądka, zwiększony apetyt, rozstępy na skórze i bezsenność, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej.

Z uwagi na charakter analizowanych zdarzeń niepożądanych i ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano o nie uwzględnieniu tej kategorii kosztów w analizie.

8. Modelowanie

8.1. Opis modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej deksametazonu w postaci roztworu (postać *i.v.*) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym skonstruowano prosty i przejrzysty model decyzyjny z 28-dniowym horyzontem czasowym (w takim okresie autorzy badania *Yanaranop 2016* [32] oceniali jakość życia). Został on oparty na badaniu *Yanaranop 2016* [32], w którym populacja włączona do badania najbardziej odpowiada populacji określonej we wniosku refundacyjnym (badanie *Yanaranop 2016* charakteryzuje się najwyższym poziomem wiarygodności, typ II A, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją, 5 punktów w skali JADAD).

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były:

- deksametazon w postaci dożylniej (*i.v.*) w dawce 20 mg podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu;
- deksametazon w postaci doustnej (*p.o.*) w dawce 20 mg podawany 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu.

Populację docelową w modelu stanowili pacjenci powyżej 18 r. ż., u których ma zostać podana premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości.

W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w analizowanej populacji docelowej oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. Poprawność schematu modelu została pozytywnie zweryfikowana przez ekspertów medycznych (taki schemat postępowania jest wykorzystywany w polskich ośrodkach).

Rozważono następujące ścieżki w modelu decyzyjnym:

- brak wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR, ang. *paclitaxel-associated hypersensitivity reaction*) – po premedykacji deksametazonem *i.v.* lub *p.o.* w trakcie podawania paklitakselu nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości;
- wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel – po premedykacji deksametazonem *i.v.* lub *p.o.* w trakcie pierwszych minut podawania paklitakselu wystąpiła reakcja nadwrażliwości, następuje natychmiastowe

przerwanie podawania leku oraz ocena stopnia ciężkości reakcji, a następnie zostaje wdrożone odpowiednie postępowanie.



Diagram 1 Struktura modelu farmakoeconomicznego

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [29] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*[®] z możliwością wyboru perspektywy oraz sposobu finansowania DEX *i.v.* (w aptece na receptę lub katalog chemioterapii, parametr WLR)).

8.2. Założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model:

Założenia ogólne:

- Prosty model decyzyjny z 28-dniowym horyzontem czasowym zgodnym z okresem obserwacji pacjentów w badaniu *Yanaranop 2016* [32], na którym oparto modelowanie przebiegu choroby. Wybrany horyzont czasowy jest zgodny z okresem oceny jakości życia pacjentów w badaniu *Yanaranop 2016* [32]).
- Nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.

Założenia dotyczące charakterystyki pacjentów

- Populację docelową stanowią pacjenci powyżej 18 r.ż., u których ma zostać podana premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości.

- W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem deksametazonu *i.v.* w dawce 20 mg 30 minut przed podaniem paklitakselu lub do deksametazonu *p.o.* w dawce 20 mg 12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu.
- Oprócz deksametazonu w ramach premedykacji pacjenci otrzymują również 50 mg ranitydyny oraz 50 mg difenhydraminy (oba leki w postaci dożylniej) podawane 30 minut przed wlewem paklitakselu [16, 18, 20, 27].
- W przypadku wystąpienia nadwrażliwości w trakcie pierwszych minut podawania paklitakselu, następuje natychmiastowe przerwanie podawania leku oraz ocena stopnia ciężkości reakcji i wdrożenie procedury leczenia powikłań po chemioterapii. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości zostaje podana inna chemioterapia. W pozostałych przypadkach chorzy poddani zostają desensytyzacji (procedura leczenia powikłań po chemioterapii). Desensytyzacja na lek polega na indukcji czasowej tolerancji na antygeny lekowe poprzez wprowadzanie ich w stopniowo wzrastających dawkach. Pozwala to na podanie pacjentom preparatu, po którym wystąpiły u nich wcześniej reakcje nadwrażliwości. Pełna dawka terapeutyczna może być osiągnięta w stosunkowo krótkim czasie, zwykle 4–12 godzin [26].
- W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% zarówno dla DEX *i.v.* (lek zostanie podany przez personel medyczny 30 minut przed chemioterapią), jak i DEX *p.o.* (pomimo wysoce prawdopodobnego niższego współczynnika *compliance* w Polsce (małe dawki w opakowaniu), ze względu na konieczność wykupienia przez pacjenta dwóch opakowań *Pabi-Dexamethason*[®], tabl., 1 mg, 20 szt. na cały cykl leczenia, zgodnie z wypisaną receptą, w analizie uwzględniono 100% *compliance*, szczegóły zamieszczono w rozdziale 8.3.1.3).

Założenia dotyczące kosztów leczenia:

- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty deksametazonu *i.v.*, deksametazonu *p.o.* oraz pozostałych leków stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu.
- Schemat postępowania w trakcie premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości ustalony został na podstawie opinii ekspertów medycznych [20], wytycznych klinicznych [16, 18, 27] oraz badania *Yanaranop 2016* [32] włączonego do analizy efektywności klinicznej [21].
- W premedykacji przed stosowaniem paklitakselu oprócz deksametazonu pacjenci otrzymują również 50 mg ranitydyny oraz 50 mg difenhydraminy (oba leki w postaci dożylniej) podawane 30 minut przed wlewem

paklitakselu [16, 18, 20, 27]. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych wymienione substancje są finansowane w ramach świadczenia związanego z podaniem chemioterapii [20].

- W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na paklitaksel zgodnie z opinią ekspertów medycznych został doliczony dodatkowy koszt hospitalizacji [20].
- W analizie nie uwzględniono kosztów chemioterapii z zastosowaniem paklitakselu. Koszty te nie stanowią kosztów różniących i nie są bezpośrednio związane kosztami premedykacji w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości.

Założenia dotyczące efektów zdrowotnych:

- Prawdopodobieństwa wystąpienia P-HSR w badanej populacji oszacowano na podstawie danych z randomizowanego badania *Yanaranop 2016* [32]. Z uwagi na brak istotności statystycznej dla tego punktu końcowego w modelu wykorzystano jednakową wartość dla DEX *i.v.* oraz DEX *p.o.* dla porównywanych interwencji (skalkulowaną jako średnia ważona liczebnością populacji).
- Dane zgromadzone w ramach kwestionariusza FACT-O w badaniu *Yanaranop 2016* [32] odwzorowano na użyteczności stanów zdrowia przy użyciu opublikowanego algorytmu mapującego FACT-G na EQ-5D na podstawie publikacji *Cheung 2009* [11]. Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania (szczegóły rozdział 8.3.1.4) określono, że jest to jedyny algorytm, na podstawie którego możliwe jest oszacowanie użyteczności z badania *Yanaranop 2016* [32] (w badaniu wyniki oceny jakości życia pacjentów przedstawione zostały dla całej domeny PWB, EWB czy FWB, bez podziału na poszczególne podskale w domenach).

8.3. Parametry i dane wejściowe do modelu

8.3.1. Parametry efektywności klinicznej

8.3.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

Charakterystykę wyjściową analizowanej populacji docelowej ze względu na wyjściowy wiek pacjentów zaczerpnięto z badania *Yanaranop 2016* [32] na podstawie, którego dokonano modelowania w ocenianej jednostce chorobowej.

Tabela 12 Charakterystyka wyjściowa populacji

Parametr	DEX i.v.	DEX p.o.	Źródła danych
Liczba pacjentów	140	141	Yanaranop 2016 [32]
Średni wiek	54,3	53,8	

W badaniu *Yanaranop 2016* populację stanowiły pacjentki z nowotworem jajnika lub nowotworem jajowodu i otrzewnej. Pacjentki zakwalifikowane do obu analizowanych grup terapeutycznych (DEX *i.v.* vs DEX *p.o.*) nie różniły się między sobą pod względem cech demograficznych klinicznych [21].

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje osoby powyżej 18 roku życia z nowotworem złośliwym, u których ma zostać podana chemioterapia z zastosowaniem paklitakselu (premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia wystąpienia ryzyka) reakcji nadwrażliwości.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej CEPO 2014 [4] DEX w dawce 20 mg podawany jest dożylnie 30 minut przed podaniem paklitakselu. Wytyczne nie wskazują na konkretny typ nowotworu w premedykacji, tylko uogólniają na wszystkie nowotwory, w których stosowany jest paklitaksel. Według ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt wyniki z badania *Yanaranop 2016* [32] można przełożyć na szerszą populację, czyli pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonymi paklitakselem.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż populacja zawarta w analizowanym badaniu zawiera się w populacji wskazanej w ChPL, jak i wniosku refundacyjnym.

8.3.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

Reakcja nadwrażliwości

Na podstawie randomizowanego badania (badanie IIA wg wytycznych AOTMiT [2]) *Yanaranop 2016* [32] skalkulowano prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel (P-HSR) wraz z podziałem na stopień ciężkości reakcji nadwrażliwości. Prawdopodobieństwo braku wystąpienia P-HSR wyznaczono jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego.

Tabela 13 Kalkulacja prawdopodobieństw wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel w modelu

Parametr	DEX <i>i.v.</i>		DEX <i>p.o.</i>		Średnia ważona	Źródła danych
	n/N	p	n/N	p		
P-HSR	25/140	0,18	27/141	0,19	0,19	Yanaranop 2016 [32]
ciężkie P-HSR	1/140	0,01	0/141	0,00	0,004	
pozostałe P-HSR	24/140	0,17	27/141	0,19	0,18	
Brak P-HSR	115/140	0,82	114/141	0,81	0,81	kalkulacja

n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N – liczba pacjentów; p – prawdopodobieństwa

W przygotowanej analizie efektywności klinicznej [21] stwierdzono o równorzędności klinicznej porównywanych interwencji (zgodnie z wynikami badania Yanaranop 2016 [32] nie uzyskano istotności statystycznej dla punktu końcowego P-HSR dla DEX *i.v.* oraz DEX *p.o.*, obydwa leki są zatem porównywalne). Z tego względu w modelu prawdopodobieństwo wystąpienia P-HSR będzie jednakowe dla porównywanych interwencji oraz zostało skalkulowane jako średnia ważona liczebnością populacji.

8.3.1.3. Wskaźnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* (wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapii) na poziomie 100% zarówno dla DEX *i.v.* (lek zostanie podany przez personel medyczny 30 minut przed chemioterapią), jak i DEX *p.o.* (pomimo wysoce prawdopodobnego niższego współczynnika *compliance* w Polsce (małe dawki w opakowaniu), ze względu na konieczność wykupienie przez pacjenta dwóch opakowań Pabi-Dexamethason®, tabl., 1 mg, 20 szt. na cały cykl leczenia, zgodnie z wypisaną receptą, w analizie uwzględniono 100% *compliance*).

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania (przeprowadzonego w bazie Medline przez PubMed dn. 26.10.2016 r., zastosowaną strategię wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 15.4.) nie odnaleziono żadnej wartości liczbowej poszukiwanego parametru (wskaźnika *compliance*) dla porównywanych interwencji. W badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej również nie oceniano powyższego parametru. Dane przedstawione w odnalezionych badaniach klinicznych dla deksametazonu fosforanu wskazują jedynie, że stopień dyscypliny terapeutycznej po leczeniu postacią doustną może być niższy niż w przypadku postaci dożylniej.

Mając powyższe na uwadze, jak również brak danych liczbowych w zakresie poszukiwanego parametru, przyjęto stałą wartość wskaźnika *compliance* wynoszącą 100% zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w ramieniu komparatora. Autorzy analizy mają świadomość, że w grupie DEX *i.v.* powyższa wartość może być wyższa niż w grupie DEX *p.o.*, z uwagi jednak na brak precyzyjnych danych liczbowych dotyczących porównywanych interwencji oraz wcześniejsze wykupienie opakowań przez chorych, uznano powyższe założenie za podejście najbardziej wiarygodne oraz konserwatywne.

8.3.1.4. Użyteczności

Jakość życia mierzona jest w zakresie wag użyteczności, podstawowej miary związanej z jakością życia uwarunkowanej stanem zdrowia. Użyteczność najczęściej przyjmuje wartość w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza pełne zdrowie, 0 odpowiada zgonowi. Możliwe są także wartości ujemne, odpowiadające stanom uznawanym w ocenie respondentów za gorsze niż śmierć. W modelu ekonomicznym, QALY oszacowano jako iloczyn czasu spędzonego w zadanym stanie zdrowotnym oraz wagę użyteczności przypisaną do konkretnego stanu w ciągu roku.

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5] (wyszukiwanie zakończono dnia 26.10.2016 r.). Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

Na etapie analizy pełnych tekstów wybranych publikacji w pierwszej kolejności wyszukiwano wartości użyteczności dla rozważanych stanów w modelu (tj. wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel, brak wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel). W przypadku nie odnalezienia użyteczności dla analizowanych stanów w modelu poszukiwano wyników badania jakości życia u pacjentów stosujących deksametazon w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu.

Próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą *EQ-5D*, rekomendowaną przez *NICE* oraz zgodną z wytycznymi *AOTMiT* [2]. Ponadto dążono do zaczerpnięcia użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uzyskanych przy pomocy jednej metody pomiaru [2].

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 49 abstraktów, wśród których 1 publikacja spełniała kryteria włączenia

do analizy (Yanaranop 2016 [32]). Badanie kliniczne Yanaranop 2016 zawiera wyniki dotyczące jakości życia mierzonej kwestionariuszem FACT-O.

Z uwagi na brak gotowych wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu autorzy analizy ekonomicznej zdecydowali się na translację wyników jakości życia z badania Yanaranop 2016 do wartości użyteczności. W tym celu zostało przeprowadzone dodatkowe systematyczne wyszukiwanie w bazie Pubmed pod kątem zidentyfikowania opcjonalnych metod mapowania kwestionariusza FACT-O na kwestionariusz EQ-5D (strategię wyszukiwania zamieszczono w załączniku 15.6, Tabela 45). Dodatkowo po zakończeniu etapu selekcji publikacji dokonano szczegółowej analizy bibliografii każdej z włączonych publikacji. Wszystkie zidentyfikowane badania dotyczące mapowania kwestionariuszy zostały również uwzględnione w zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym Hettle 2015 [13], którego celem była identyfikacja algorytmu mapowania w nowotworze jajnika, co stanowi potwierdzenie wiarygodności przeprowadzonego wyszukiwania przez autorów niniejszej analizy.

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd badań zawierających algorytm mapujący FACT na EQ-5D.

Tabela 14 Przegląd badań zawierających algorytm mapujący FACT na EQ-5D

Parametr	Longworth 2014 [17]	Cheung 2009 [11]	Dobrez 2007 [12]
Domeny wykorzystane w algorytmie	Metoda najmniejszych kwadratów (OLS): PWB1, PWB2, PWB3, EWB1, EWB2, FWB1 Model Tobit: PWB1, PWB2, FWB1, FWB2	PWB, EWB, FWB	PWB1, PWB2, FWB1, FWB2
Kwestionariusz specyficzny chorobowo	FACT-G	FACT-G	FACTO-G
Metoda pomiaru	EQ-5D	EQ-5D	TTO
Algorytm mapowania	Dwa równania, osobny dla modelu OLS oraz Tobit (szczegóły równania zamieszczono w załączniku 15.1)	$EQ - 5D \text{ utility} = 0,238$ + 0,014 × PWB + 0,006 × EWB + 0,008 × FWB	$utility = 1$ + $\begin{cases} -0,2222 \text{ if } q1 = [0,1] \\ -0,1137 \text{ if } q1 = [2,3] \end{cases}$ + $\begin{cases} -0,1537 \text{ if } q2 = 0 \\ 0,0431 \text{ if } q3 = [0,1] \end{cases}$ + $\begin{cases} -0,1254 \text{ if } q4 = [0,1] \\ -0,0641 \text{ if } q4 = 2 \\ -0,0345 \text{ if } q4 = 3 \end{cases}$
Charakterystyka badanej populacji, której dotyczy algorytm	Kobiety: 51% Wiek: 59,3 lata Typ nowotworu: 11 typów nowotworu w tym nowotwór jajnika	Kobiety: 62,9% Wiek: 49,3 lata Typ nowotworu: piersi: 37,1%, głowa i szyja: 18,6%, jelito grube: 10,9%, płuca: 6,1%, ginekologiczne: 6,1%, inne: 21,2%	Kobiety: 47% Wiek: 57 lat Typ nowotworu: piersi: 17,5%, prostaty: 13,2%, głowy i szyi: 11,4%, inne: 57,9%

PWB - stan fizyczny (ang. *Physical well-being*), EWB - stan emocjonalny (ang. *Emotional well-being*), FWB - funkcjonowanie w życiu codziennym (ang. *Functional well-being*); q1=PWB, brak energii, q2=PWB, nudności, q3=FWB, zdolny do pracy i q4=FWB: cieszący się życiem

Nie zidentyfikowano algorytmu mapującego kwestionariusz FACT-O na EQ-5D. Wszystkie odnalezione równania dotyczą mapowania kwestionariusza FACT-G, który jest wersją ogólną kwestionariusza FACT.

Dane zgromadzone w ramach kwestionariusza FACT-O w badaniu *Yanaranop 2016* [32] odwzorowano na użyteczności stanów zdrowia przy użyciu opublikowanego algorytmu mapującego FACT-G na EQ-5D na podstawie publikacji *Cheung 2009* [11]. Jest to jedyny algorytm, na podstawie którego możliwe jest oszacowanie użyteczności z badania *Yanaranop 2016* [32] (w badaniu wyniki oceny jakości życia pacjentów przedstawione zostały dla całej domeny PWB, EWB czy FWB, bez podziału na poszczególne podskale w domenach).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny jakości życia przeprowadzonej na podstawie kwestionariusza FACT-O z badania *Yanaranop 2016* [32].

Zaprezentowano te domeny, które zostaną wykorzystane w algorytmie mapowania w 28 dniu obserwacji. Z uwagi na brak różnic istotnych statystycznie w porównywanych grupach skalkulowano średnią wartość, która zostanie następnie wykorzystana w równaniu algorytmu mapującego.

Tabela 15 Wyniki dotyczące jakości życia z badania *Yanaranop 2016* [32]

Domena	Wartość parametru po 28 dniach		Średnia wartość
	DEX <i>l.v.</i>	DEX <i>p.o.</i>	
PWB	20,50	20,60	20,55
EWB	18,90	19,50	19,20
FWB	15,50	15,80	15,65

Wykorzystując równanie algorytmu mapowania z publikacji *Cheung 2009* [11]

$$EQ - 5D \text{ utility} = 0,238 + 0,014 \times PWB + 0,006 \times EWB + 0,008 \times FWB$$

oraz dane z badania *Yanaranop 2016* [32] skalkulowana wartość użyteczności wynosi 0,7661.

8.3.2. Parametry kosztowe

Szczegółową kalkulację uwzględnionych w analizie kosztów zamieszczono w rozdziale 7 „Ocena kosztów”. Zestawienie parametrów kosztowych oraz wielkość zużytych zasobów wprowadzanych do modelu przedstawiono w rozdziale 8.3.3.

8.3.3. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym przedstawiono poniżej. Horyzont czasowy w modelu wynosi 28-dni.

Tabela 16 Zestawienie parametrów modelu

Parametr	DEX i.v.	DEX p.o.	Źródła danych/szczegóły	
Efektywność kliniczna				
P-HSR	$(25+27)/(140+141) \sim 0,19$			
ciężkie P-HSR	$(1+0)/(140+141) \sim 0,004$		Yanaranop 2016 [32]/ rozdział 8.3.1.2	
pozostałe P-HSR	$(24+27)/(140+141) \sim 0,18$			
Brak P-HSR	$(115+114)/(140+141) \sim 0,81$		kalkulacja własna/ rozdział 8.3.1.2	
Użyteczność	0.7661		kalkulacja własna/ rozdział 8.3.1.4	
Zalecane dawkowanie w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu (DD)	20 mg (30 min przed podaniem paklitakselu)	40 mg (12 i 6 godzin przed podaniem paklitakselu)	[7, 8, 9, 10, 16, 18, 27, 32]	
Koszt deksametazonu [PLN/mg]	persp. NFZ	[REDACTED]	0,99 (=19,79 PLN/20 mg)	[22, 31]/ Tabela 5, Tabela 7
	persp. wspólna	[REDACTED]	1,15 (=22,99 PLN/20 mg)	[23]/ Tabela 9
Koszty pozostałych leków stosowanych w premedykacji	persp. NFZ	w ramach podania chemioterapii =442,00 PLN		[14, 20, 33, 34]
	persp. wspólna	$((7 \text{ pkt.} \times 52 \text{ PLN} + 10 \text{ pkt.} \times 52 \text{ PLN})/2)$		
Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwością	persp. NFZ	156,00 PLN (3 pkt. x 52 PLN)		[14, 20, 33, 34]
	persp. wspólna			
Wskaźnik compliance	100%		rozdział 8.3.1.3	

Parametr	DEX i.v.	DEX p.o.	Źródła danych/szczegóły
Dyskontowanie			
Efekty	brak		[2, 29]/ rozdział 5.5
Koszty	brak		[2, 29]/ rozdział 5.5

persp. – perspektywa; P-HSR - reakcja nadwrażliwości na paklitaksel

8.4. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania deksametazonu i.v. w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym (szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 11). W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną O’Cathail 2013 [24]. W publikacji tej jednak ocenę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem retrospektywnego badania. A zatem nie ma możliwości porównania wyników analizy opartej o dowody niskiej wiarygodności z wynikami niniejszej analizy opartej o wiarygodny przegląd systematyczny badań z losową alokacją pacjentów do grup obserwowanych.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była konieczna z uwagi na przyjętą technikę analityczną (minimalizacja kosztów) oraz 28-dniowy horyzont czasowy analizy, zgodny z okresem obserwacji w badaniu klinicznym Yanaranop 2016 [32].

9. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

9.1. Analiza koszty-konsekwencje

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro®*.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania deksametazonu *i.v.* oraz deksametazonu *p.o.* w analizowanym wskazaniu (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro®* z możliwością wyboru perspektywy oraz sposobu finansowania DEX *i.v.* (w aptece na receptę lub katalog chemioterapii, parametr WLR)).

Tabela 17 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Efekt zdrowotny	DEX <i>i.v.</i>	DEX <i>p.o.</i>
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	0,06	0,06

Tabela 18 Wyniki analizy koszty-konsekwencje DEX *i.v.* wydawany w aptece na receptę – zestawienie kosztów

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]			Perspektywa wspólna [PLN]		
	DEX <i>i.v.</i> wydawany w aptece na receptę	DEX <i>p.o.</i>	Różnica kosztów	DEX <i>i.v.</i> wydawany w aptecę na receptę	DEX <i>p.o.</i>	Różnica kosztów
Koszty deksametazonu	█	39,58	█	█	45,98	█
Koszty innych leków	442,00	442,00	0,00	442,00	442,00	0,00
Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości	0,10	0,10	0,00	0,10	0,10	0,00
Koszty łącznie	█	481,68	█	█	488,08	█

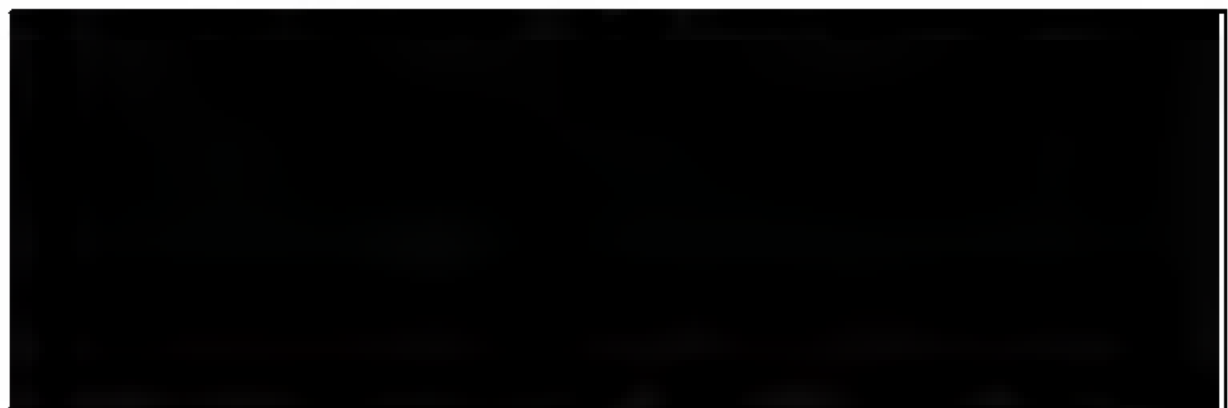
Tabela 19 Wyniki analizy koszty-konsekwencje DEX i.v. wydawany w ramach chemioterapii – zestawienie kosztów

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]			Perspektywa wspólna [PLN]		
	DEX i.v. wydawany w ramach chemioterapii	DEX p.o.	Różnica kosztów	DEX i.v. wydawany w ramach chemioterapii	DEX p.o.	Różnica kosztów
Koszty deksametazonu	█	39,58	█	█	45,98	█
Koszty innych leków	442,00	442,00	0,00	442,00	442,00	0,00
Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości	0,10	0,10	0,00	0,10	0,10	0,00
Koszty łącznie	█	481,68	█	█	488,08	█

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej.



Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji – DEX i.v. wydawany w aptece na receptę



Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji – DEX i.v. wydawany w ramach chemioterapii

9.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

Oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych oraz współczynnika koszty-użyteczność dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej tj. 28-dniowym horyzoncie.

Współczynnik CUR, wyrażający koszt zyskania lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu DEX *i.v.* lub DEX *p.o.*, obliczono według następującej formuły:

$$CUR = \text{Koszt}_{\text{DEX } i.v./p.o.} / \text{Efekt}_{\text{DEX } i.v./p.o.}$$

9.2.1. DEX *i.v.* wydawany w aptece na receptę

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Dexamethasone Phosphate SF®*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml wydawanego w aptece na receptę (A1).

Tabela 20 Wyniki analizy podstawowej – DEX *i.v.* wydawany w aptece na receptę

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DEX <i>i.v.</i> (A1)	DEX <i>p.o.</i>	DEX <i>i.v.</i> (A1)	DEX <i>p.o.</i>
Koszty całkowite [PLN]	██████	481,68	██████	488,08
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt (QALY)	0,06	0,06	0,06	0,06
Efekt inkrementalny (QALY)		0,00		0,00
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████	8 028,00	██████	8 134,67
Cena zbytu netto DEX <i>i.v.</i> * /opakowanie, przy której różnica kosztów DEX <i>i.v.</i> vs. kosztów DEX <i>p.o.</i> jest równa zero	██████		██████	
Cena zbytu netto DEX <i>i.v.</i> * /opakowanie, przy której CUR DEX <i>i.v.</i> = CUR DEX <i>p.o.</i>	██████		██████	

* cena zbytu netto za opakowanie *Dexamethasone Phosphate SF®*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml.

W 28-dniowym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta stosującego premedykację przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w przypadku zastosowania DEX *i.v.* oraz DEX *p.o.* uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 0,06 QALY (brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii).



W związku z brakiem różnic w skuteczności terapii dożyłnej w porównaniu z terapią doustną deksametazonem w analizowanym wskazaniu spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji [31]. Zgodnie z ww. artykułem, urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Powyższe oszacowania są tożsame z oszacowaniami wynikającymi z zapisów w §5 ust. 4 oraz §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań [29] i przedstawione zostały w tabeli powyżej.

9.2.2. DEX *i.v.* wydawany w ramach chemioterapii

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Dexamethasone Phosphate SF[®]*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml wydawanego w ramach chemioterapii (C).

Tabela 21 Wyniki analizy podstawowej - DEX *i.v.* wydawany w ramach chemioterapii

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DEX <i>i.v.</i> (C)	DEX <i>p.o.</i>	DEX <i>i.v.</i> (C)	DEX <i>p.o.</i>
Koszty całkowite [PLN]	██████████	481,68	██████████	488,08
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	0,06	0,06	0,06	0,06
Efekt inkrementalny [QALY]		0,00		0,00
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	8 028,00	██████████	8 134,67

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	DEX i.v. (C)	DEX p.o.	DEX i.v. (C)	DEX p.o.
Cena zbytu netto DEX i.v.* /opakowanie, przy której różnica kosztów DEX i.v. vs kosztów DEX p.o. jest równa zero.				
Cena zbytu netto DEX i.v.* /opakowanie, przy której CUR DEX i.v. = CUR DEX p.o.				

* cena zbytu netto za opakowanie Dexamethasone Phosphate SF®, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml.

W 28-dniowym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta stosującego premedykację przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w przypadku zastosowania DEX i.v. oraz DEX p.o. uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 0,06 QALY (brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii).

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z brakiem różnic w skuteczności terapii dożylniej w porównaniu z terapią doustną deksametazonem w analizowanym wskazaniu spełnione są okoliczności, o których mowa art. 13 ustawy o refundacji [31]. Zgodnie z ww. artykułem, urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Powyższe oszacowania są tożsame z oszacowaniami wynikającymi z zapisów w §5 ust. 4 oraz §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań [29] i przedstawione zostały w tabeli powyżej.

10. Analiza wrażliwości

10.1. Analiza wrażliwości wraz z analizą progową

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Jedynym czynnikiem różnicującym technologię wnioskowaną (DEX *i.v.*) od komparatora (DEX *p.o.*), jest koszt leku. Z uwagi na brak różnic w jakości życia dla porównywanych interwencji obserwowaną w badaniu *Yanaranop 2016* [32] skalkulowana użyteczność nie będzie miała wpływu na wyniki. Z tego względu nie oceniano wpływu tego parametru na wyniki.

10.1.1. Założenia

Dla porównania DEX *i.v.* względem DEX *p.o.* przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano jedyny czynnik różnicujący technologię wnioskowaną od komparatora, czyli koszt leku. Oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- kwota refundacji za opakowanie deksametazonu w postaci roztworu oraz doustnej na podstawie komunikatu DGL Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie wartości refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2016) [15];
- koszt deksametazonu *p.o.* na podstawie opakowania zawierającego mniejszą dawkę tj. 0,5 mg (*Pabi-Dexamethason*[®], tabl., 500 µg, 20 szt.) [23];
- współczynnik *compliance* na poziomie 100% dla deksametazonu *i.v.* oraz 84% dla deksametazonu *p.o.* (przy założeniu, że problemy z połykaniem tabletek mogą utrudniać zachowanie *compliance* średnio ponad 16% pacjentom z rozpoznaniem choroby nowotworowej na podstawie publikacji *Terlikiewicz 2003* [30]);
- horyzont czasowy 1 dzień.

Wg opinii ekspertów medycznych obecnie u ok. 70-80% pacjentów podawany jest deksametazon w postaci dożylniej w ramach hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii. W związku z powyższym wykonano dodatkowe porównanie kosztów stosowania DEX *i.v.* w ramach hospitalizacji onkologicznej (koszty DEX *i.v.* zawierają się w koszcie hospitalizacji) z kosztami stosowania DEX *i.v.* w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomaganego leczenia chorych na nowotwory).

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 22 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Kwota refundacji DEX na podstawie komunikatów DGL/opak.	<p>Kwota refundacji/opakowanie:</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> DEX p.o. – 19,79 PLN <p>Kwota refundacji/mg:</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> DEX p.o. – 0,99 PLN/mg 	<p>Kwota refundacji/opakowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEX i.v. (A11C) – 67,32 PLN za 10 amp. 4 mg DEX p.o. – 19,82 PLN <p>Kwota refundacji/mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEX i.v. (A11C) – 1,68 PLN/mg DEX p.o. – 0,99 PLN/mg 	<p>Kwota refundacji dla DEX i.v. skalkulowana na podstawie proponowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto (szczegóły rozdział 7.1), koszty DEX p.o. zgodnie z ustawą (szczegóły rozdział 7.2)/ W celu zbadania wpływu parametru na wyniki zakres zmienności kwoty refundacji został zaczerpnięty z komunikatu DGL Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie wartości refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2016) [15]</p>
Koszt DEX p.o.	<p>Koszt DEX p.o. (Pabi-Dexamethason[®], tabl. 1 mg, 20 szt.):</p> <ul style="list-style-type: none"> perspektywa NFZ: 0,99 PLN/mg; perspektywa wspólna: 1,15 PLN/mg. 	<p>Koszt DEX p.o. (Pabi-Dexamethason[®], tabl. 0,5 mg, 20 szt.):</p> <ul style="list-style-type: none"> perspektywa NFZ: 0,83 PLN/mg; perspektywa wspólna: 1,22 PLN/mg. 	<p>Biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie oraz wielkość opakowań w Polsce DEX w postaci doustnej dostępny jest wyłącznie w opakowaniu po 0,5 mg lub 1 mg, co wiąże się z zażyciem aż 80 lub 40 tabletek leku przed podaniem chemioterapii. Z tego względu do kalkulacji kosztów DEX p.o. wybrano opakowanie Pabi-Dexamethason[®], tabl., 1 mg, 20 szt., a więc mniejszą liczbę zużytych tabletek przed podaniem chemioterapii./ Na podstawie opakowania zawierającego niższą dawkę deksametazonu (Pabi-Dexamethason[®], tabl., 500 µg, 20 szt.) [23]</p>
Współczynnik compliance dla DEX p.o.	100% dla obydwu interwencji	100% dla DEX i.v., 84% dla DEX p.o.	<p>Współczynnik compliance na poziomie 100% zarówno dla DEX i.v. (lek zostanie podany przez personel medyczny 30 minut przed chemioterapią), jak i DEX p.o. (pomimo wysoce prawdopodobnego niższego współczynnika compliance w Polsce, ze względu na konieczność wykupienia przez pacjenta dwóch opakowań Pabi-Dexamethason[®], tabl., 1 mg, 20 szt. na cały cykl leczenia, zgodnie z wypisaną receptą, w analizie uwzględniono 100% compliance, szczegóły zamieszczono w rozdziale 8.3.1.3)./ Założenia własne w celu badania wpływu parametru na wyniki na podstawie zidentyfikowanej pracy poglądowej [30] (częstość występowania dysfagii tzn. problemów z polykaniem, u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej wynosi około 10–23%, średnio 16%).</p>

Tabela 23 Wyniki analizy wrażliwości – DEX i.v. wydawany w aptece na receptę (A1)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLN/QALY]		Zmiana CUR w stosunku do analizy podstawowej		Cena zbytu netto DEX i.v.* /opak., przy której różnica kosztów DEX i.v. vs kosztów DEX p.o. jest równa zero*
	DEX i.v.A1	DEX p.o.	DEX i.v.A1	DEX p.o.			DEX i.v.A1	DEX p.o.	DEX i.v.A1	DEX p.o.	
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)											
Stani podstawowy	481,68	481,68	0,06	0,06	0,00	0,00	8 028,00	8 028,00	0%	0%	0%
Kwota refundacji DEX na podstawie komunikatów DGI	481,74	481,74	0,06	0,06	0,00	0,00	8 029,00	8 029,00	0%	0%	0%
Koszt DEX p.o.	475,30	475,30	0,06	0,06	0,00	0,00	7 921,67	7 921,67	-1%	-1%	-1%
Wskaźnik compliance dla DEX p.o. na poziomie 84%	475,15	475,15	0,06	0,06	0,00	0,00	7 919,17	7 919,17	-1%	-1%	-1%
Horizont czasowy 1 dzień	481,68	481,68	0,002	0,002	0,00	0,00	229 480,71	229 480,71	2759%	2759%	2759%
Perspektywa współna płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta											
Stani podstawowy	488,08	488,08	0,06	0,06	0,00	0,00	8 134,67	8 134,67	0%	0%	0%
Koszt DEX p.o.	490,70	490,70	0,06	0,06	0,00	0,00	8 178,33	8 178,33	1%	1%	1%
Wskaźnik compliance dla DEX p.o. na poziomie 84%	480,50	480,50	0,06	0,06	0,00	0,00	8 008,33	8 008,33	-2%	-2%	-2%
Horizont czasowy 1 dzień	488,08	488,08	0,002	0,002	0,00	0,00	232 529,78	232 529,78	2759%	2759%	2759%

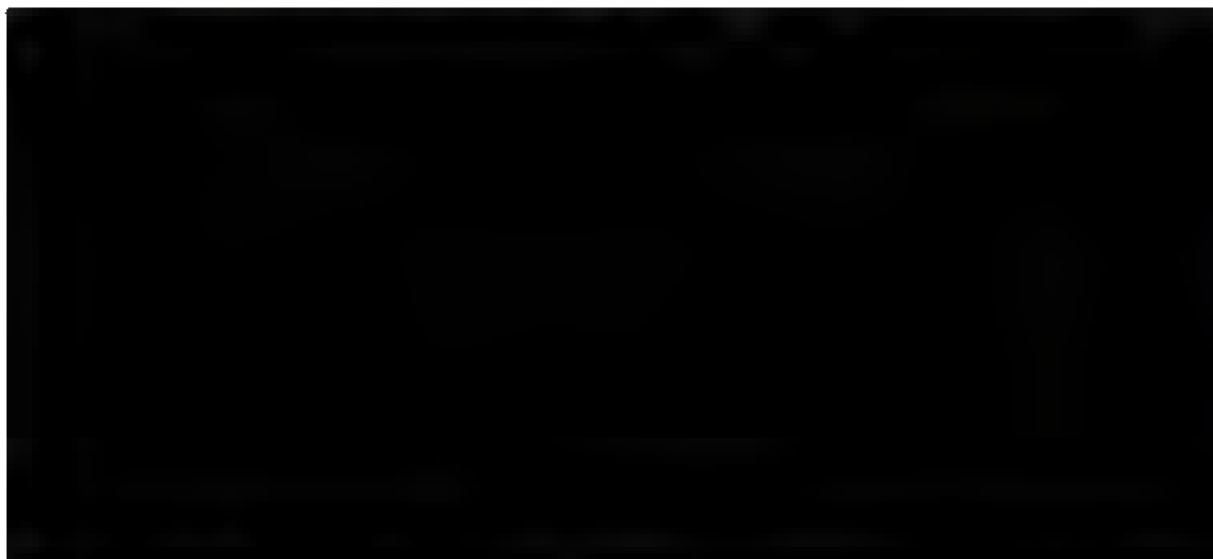
DEX i.v. – deksametazon w postaci dożylniej; DEX p.o. – deksametazon w postaci doustnej; opak. – opakowanie Dexamethasone Phosphate SF[®], roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml; * cena za jest. różnica z ceną zbytu netto DEX i.v.* przy której CUR nie jest wyższy od CUR DEX p.o.

Tabela 24 Wyniki analizy wrażliwości – DEX i.v. wydawany w ramach chemioterapii (C)

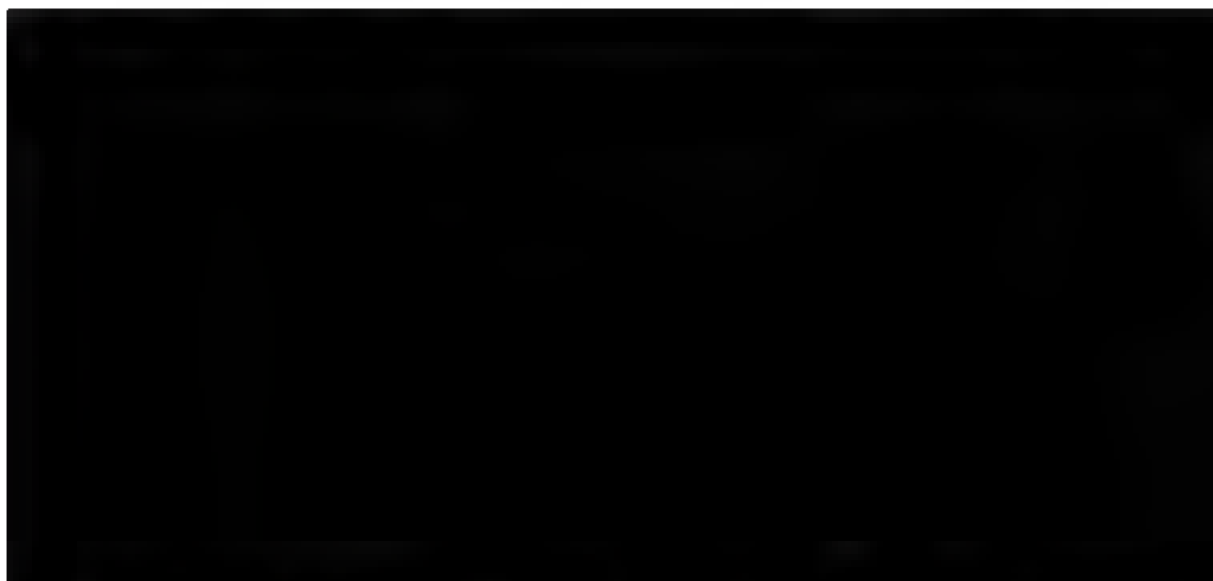
Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLN/QALY]		Zmiana CUR w stosunku do analizy podstawowej	Cena zbytu netto DEX i.v.* /opak., przy której różnica kosztów DEX i.v. vs kosztów DEX p.o. jest równa zero*
	DEX i.v.C	DEX p.o.	DEX i.v.C	DEX p.o.			DEX i.v.C	DEX p.o.		
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)										
Stan podstawowy	481,68	481,68	0,06	0,06	0,00	0,00	8 028,00	8 028,00	0%	0
Kwota refundacji DEX na podstawie komunikatów DGI	481,74	481,74	0,06	0,06	0,00	0,00	8 029,00	8 029,00	0%	0
Koszt DEX p.o.	475,30	475,30	0,06	0,06	0,00	0,00	7 921,67	7 921,67	-1%	0
Wskaźnik compliance dla DEX p.o. na poziomie 84%	475,15	475,15	0,06	0,06	0,00	0,00	7 919,17	7 919,17	-1%	0
Horizont czasowy 1 dzień	481,68	481,68	0,002	0,002	0,00	0,00	229 480,71	229 480,71	2759%	0
Perspektywa współna płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta										
Stan podstawowy	488,08	488,08	0,06	0,06	0,00	0,00	8 134,67	8 134,67	-	0
Koszt DEX p.o.	490,70	490,70	0,06	0,06	0,00	0,00	8 178,33	8 178,33	1%	0
Wskaźnik compliance dla DEX p.o. na poziomie 84%	480,50	480,50	0,06	0,06	0,00	0,00	8 008,33	8 008,33	-2%	0
Horizont czasowy 1 dzień	488,08	488,08	0,002	0,002	0,00	0,00	232 529,78	232 529,78	2759%	0

DEX i.v. – deksametazon w postaci dożylniej; DEX p.o. – deksametazon w postaci doustnej; opak. – opakowanie Dexamethasone Phosphate SF[®], roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 ampia 1 ml; * cena ta jest różna z ceną zbytu netto DEX i.v.* przy której CUR nie jest wyższy od CUR DEX p.o.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej - DEX *i.v.* wydawany w aptece na receptę (A1)



Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej - DEX *i.v.* wydawany w ramach chemioterapii (C)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej porównującej koszty stosowania DEX *i.v.* w ramach hospitalizacji jednego dnia z kosztami stosowania DEX *i.v.* wydawanego w aptece na receptę oraz w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory).

Tabela 25 Wyniki analizy dodatkowej jednakowe dla obydwu perspektyw

Parametr	DEX i.v. wydawany w aptece na receptę	DEX i.v. w ramach hospitalizacji jednego dnia	DEX i.v. w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	DEX i.v. w ramach hospitalizacji jednego dnia
Koszty całkowite [PLN]	████████	442,10	████████	442,10
Koszt inkrementalny [PLN]	████████	████████	████████	31,75
Efekt [QALY]	0,06	0,06	0,06	0,06
Efekt inkrementalny [QALY]	████████	0,00	████████	0,00
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	████████	7 368,33	████████	7 368,33



10.2. Analiza probabilistyczna

Probabilistyczna analiza wrażliwości nie została przeprowadzona z uwagi na wykorzystaną technikę analityczną, jaką jest minimalizacja kosztów (analiza ekonomiczna w formie porównania kosztów).

10.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Nie ekstrapolowano wyników poza horyzont badań klinicznych, z tego względu nie było konieczności przeprowadzenia analizy scenariuszy skrajnych.

11. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

11.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz użyteczności w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

11.1.1. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.5.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- ❖ *MEDLINE (przez PubMed),*
- ❖ *EMBASE,*
- ❖ *Cochrane Library,*
- ❖ *Center for Review and Dissemination (CRD),*
- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry,*
- ❖ *NIHR (National Institute for Health Research),*

oraz dodatkowo:

- ❖ *ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research),*
- ❖ *SMDM (Society for Medical Decision Making),*
- ❖ *PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne),*

w przypadku nieodnalezienia publikacji w wymienionych powyżej bazach informacji medycznej (drugi etap wyszukiwania).

Wyszukiwanie zakończono dnia 26.10.2016 r. (*PubMed, EMBASE, CRD: 24.10.2016 r., Cochrane: 25.10.2016 r. CEA Registry, NIHR, ISPOR, SMDM, PTFE: 26.10.2016 r.*)

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 26 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	Populacja: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w nowotworach złośliwych.
	Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Deksametazon w postaci dożylniej w dawce 20 mg podawany 30 minut przed wlewem paklitakselu.
	Komparator: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Deksametazon w postaci doustnej w dawce 20 mg podawany 12 i 6 godzin przed wlewem paklitakselu.
	Rodzaj badania: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Analizy koszty użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA), analiza minimalizacji kosztów (CMA). <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej. W przypadku nieodnalezienia publikacji w zalecanych bazach dopuszczono włączenie abstraktów konferencyjnych.</p>
	Filtry: Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski.
	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ❖ LYG, ❖ QALY.
Kryteria wykluczenia	Populacja: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację.
	interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Deksametazon w postaci innej niż roztwór.
	Rodzaj badania: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Publikacja w języku innym niż predefiniowane. ❖ Publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze (o ile w głównych bazach zostaną zidentyfikowane publikacje pełnotekstowe).

11.1.2. Użyteczności

Strategie wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.6.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*),
- ❖ *Center for Review and Dissemination (CRD)*.

Wyszukiwanie zakończono dnia 26.10.2016 r. (PubMed, CRD, CEA Registry: 26.10.2016 r.).

Wyszukiwanie ukierunkowano na badania zawierające użyteczności w populacji dorosłych dla rozważanych stanów w modelu (tj. wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel, brak wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel) lub jakość życia u pacjentów stosujących deksametazon w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu.

W przypadku nie odnalezienia użyteczności dla wymienionych powyżej stanów, poszukiwano wyników badania klinicznego dotyczących jakości życia mierzonej kwestionariuszem specyficznym chorobowo (FACT, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy* - Funkcjonalna Ocena Terapii Raka) dla ocenianych interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 27 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Premedykacja przed stosowaniem paklitakselu w nowotworach złośliwych. <p>Metodyka</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Publikacje źródłowe oceniające jakość życia u chorych stosujących premedykację przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości. ❖ Zgodność stanów zdrowia opisanych w badaniu ze stanami ocenianymi w modelu. ❖ Badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych. <p>Filtry: Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski.</p>
Kryteria wykluczenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Populacja niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia. <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. <i>case-series</i>, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

11.2. Etapy selekcji publikacji

Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

11.3. Zidentyfikowane badania

11.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 3 879 abstraktów, wśród których 1 publikację analizowano w postaci pełnych tekstów (O’Cathail 2013 [24]).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28 Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Metodyka	Porównania	Wyniki/Wnioski
O’Cathail 2013 [24] Źródło finansowania: CRUK Clinician Scientist Fellowship	Wielka Brytania	Perspektywa: społeczna Horyzont: dożywotni Analiza: koszty- efektywność Model: Model Markowa (symulacja Monte Carlo) Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów	DEX i.v. vs DEX p.o.	Dla porównania DEX p.o. versus DEX i.v. postać doustna deksametazonu jest strategią dominującą. DEX p.o. był mniej kosztowny (średnie koszty w horyzoncie dożywotnim: 9 264£) oraz bardziej efektywnym (2,902 LYG. ang. life years gained) w porównaniu do DEX i.v. (średnie koszty w horyzoncie dożywotnim: 9 364£ i 2,90 LYG).

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

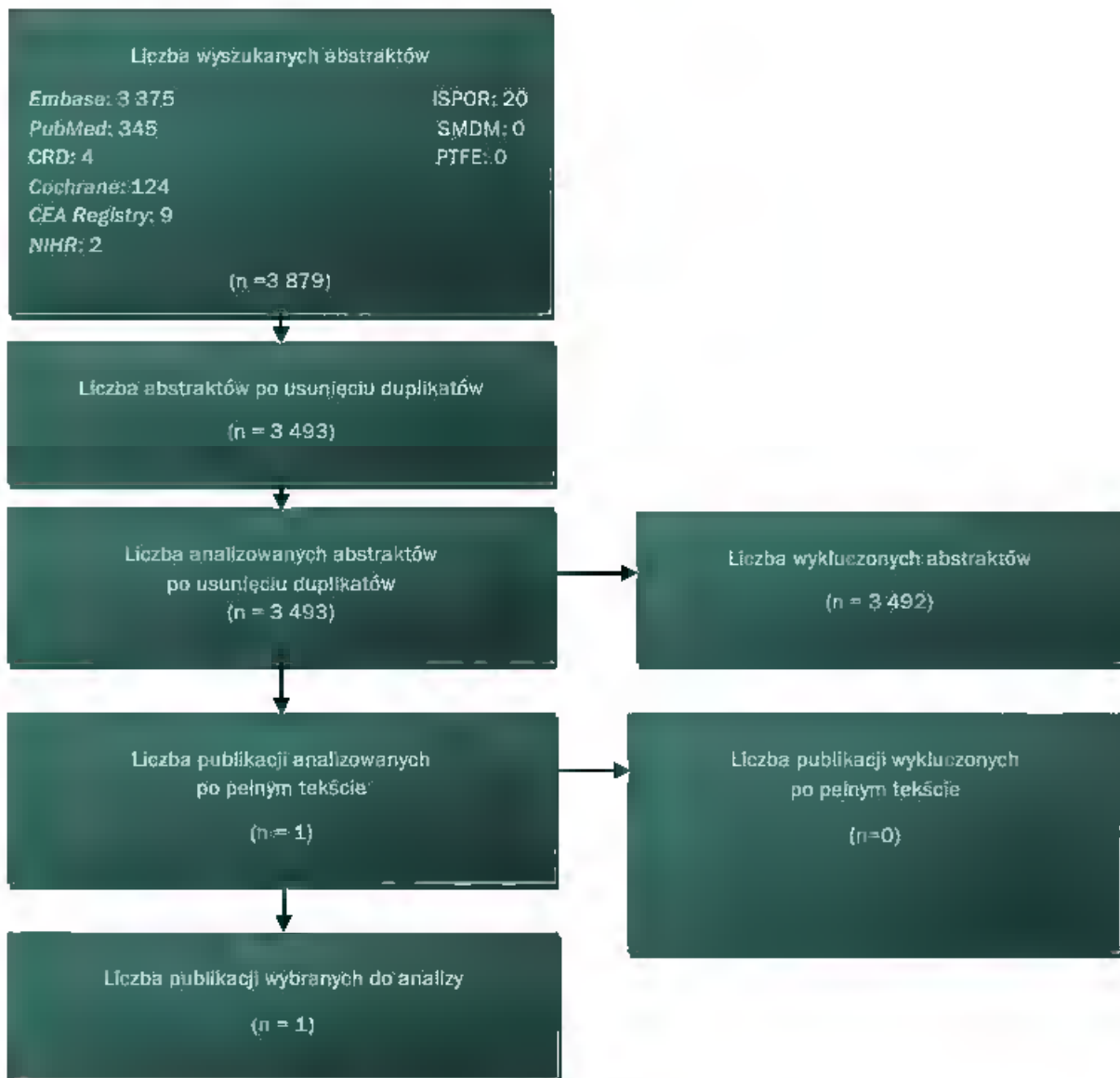


Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [19]

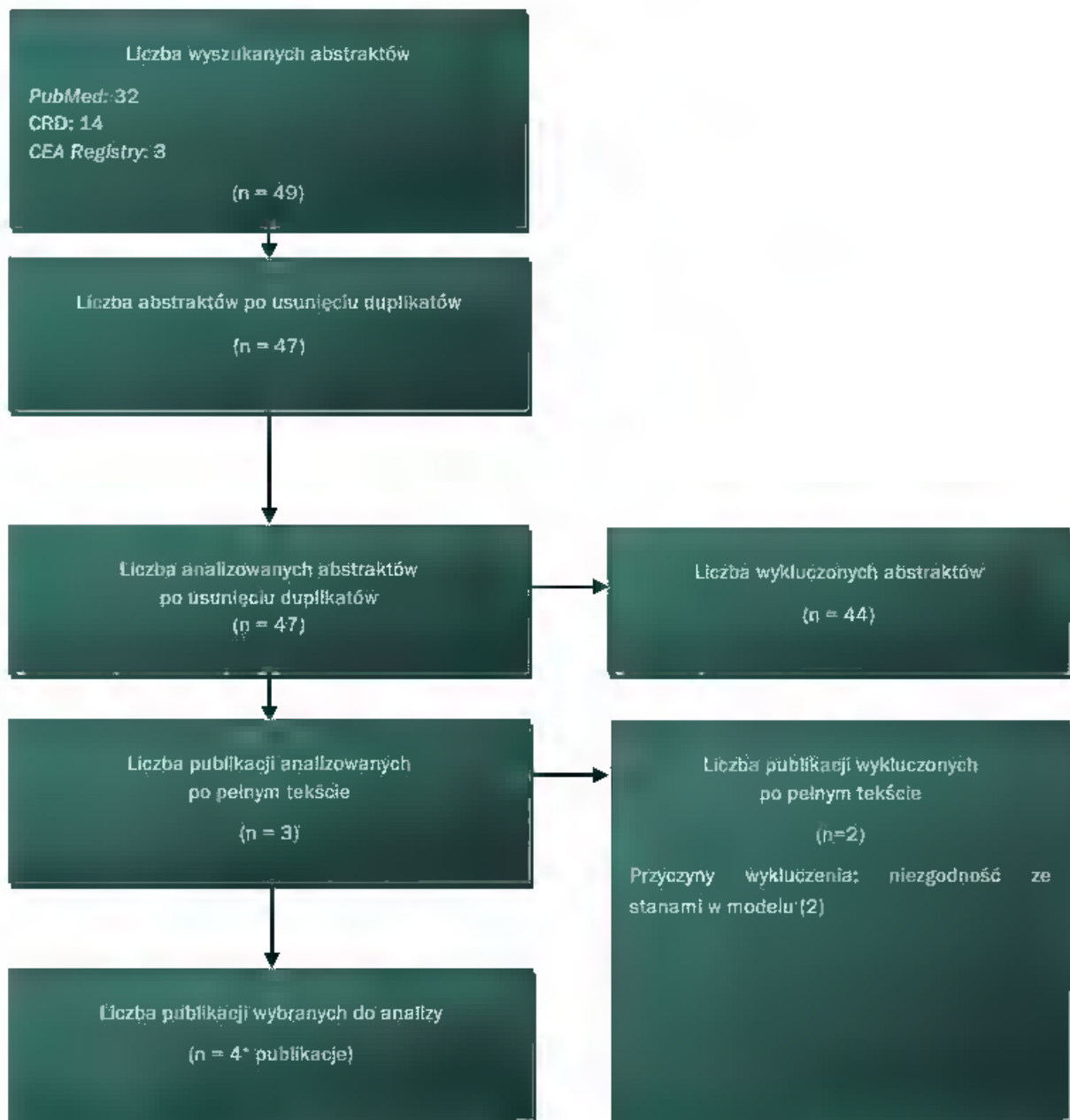
11.3.2. Użyteczności

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 49 abstraktów, wśród których 1 publikacja spełniała kryteria włączenia do analizy (*Yanaranop 2016* [32]). Badanie kliniczne *Yanaranop 2016* zawiera wyniki dotyczące jakości życia mierzonej kwestionariuszem FACT-O.

Z uwagi na brak gotowych wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu autorzy analizy ekonomicznej zdecydowali się na translację wyników jakości życia z badania *Yanaranop 2016* do wartości użyteczności. W tym celu zostało przeprowadzone dodatkowe systematyczne wyszukiwanie w bazie *Pubmed* pod kątem zidentyfikowania opcjonalnych metod mapowania kwestionariusza FACT-O na kwestionariusz EQ-5D (strategię wyszukiwania zamieszczono w załączniku 15.6, Tabela 45). Wyszukiwanie przebiegało etapowo:

- W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *Pubmed*. Na etapie analizy abstraktów odrzucano publikację opisującą mapowanie kwestionariusza FACT-P, który dotyczy pacjentów z rakiem prostaty.
- Po zakończeniu etapu selekcji publikacji dokonano szczegółowej analizy bibliografii każdej z włączonych publikacji.
- Uzyskane wyniki skonfrontowano z odnalezionym przeglądem systematycznym *Hettle 2015* [13], którego celem była identyfikacja algorytmu mapowania w nowotworze jajnika.

Do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje zidentyfikowane w trakcie dodatkowego wyszukiwania (*Longworth 2014* [17], *Cheung 2009* [11], *Dobrez 2007* [12]).



* włączono 3 publikacje zidentyfikowane w trakcie dodatkowego wyszukiwania (Longworth 2014 [17], Cheung 2009 [11], Dobrez 2007 [12])

Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [19]

12. Ograniczenia

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- ❖ Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej wartości liczbowej wskaźnika *compliance* dla porównywanych interwencji. W badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej również nie oceniano powyższego parametru. Dane przedstawione w odnalezionych badaniach klinicznych dla deksametazonu fosforanu wskazują jedynie, że stopień dyscypliny terapeutycznej po leczeniu postacią doustną może być niższy niż w przypadku postaci dożylniej. Mając powyższe na uwadze, jak również brak danych liczbowych w zakresie poszukiwanego parametru, przyjęto stałą wartość wskaźnika *compliance* wynoszącą 100% zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w ramieniu komparatora. Autorzy analizy mają świadomość, że w grupie DEX *i.v.* powyższa wartość może być wyższa niż w grupie DEX *p.o.*, z uwagi jednak na brak precyzyjnych danych liczbowych dotyczących porównywanych interwencji, uznano powyższe założenie za podejście najbardziej wiarygodne oraz konserwatywne. Ponadto ze względu na konieczność wykupienia przez pacjenta dwóch opakowań *Pabi-Dexamethason®*, tabl., 1 mg, 20 szt. na cały cykl leczenia, zgodnie z wypisaną receptą przez lekarza, płatnik publiczny czy pacjent poniesie koszty całego cyklu leczenia bez względu na to czy zażył wszystkie zalecane tabletki czy też nie.
- ❖ Przyjęte założenia zostały zwalidowane przez ekspertów medycznych (zestawienie wykorzystanych odpowiedzi, które zostały uwzględnione w trakcie przygotowywania analizy dla leku *Dexamethasone Phosphate SF®*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml dołączono do referencji [20]). Głównym czynnikiem różnicującym technologię wnioskowaną od komparatora jest koszt interwencji. Parametr ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, której wyniki potwierdzają stabilność wyników analizy podstawowej (potwierdzenie wiarygodności wyników).

13. Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności leczenia deksametazonem fosforanu (*Dexamethasone Phosphate SF[®]*, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp.a 1 ml) stosowanym w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz leków stosowanych w chemioterapii (w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory). W tym celu skonstruowano prosty model decyzyjny przedstawiający przebieg analizowanej jednostki chorobowej w 28-dniowym horyzoncie czasowym (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro[®]* z możliwością wyboru perspektywy oraz sposobu finansowania DEX *i.v.* (w aptece na receptę lub katalog chemioterapii)). Z uwagi na brak różnic w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii w przygotowanej analizie klinicznej [21] zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów. Uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty deksametazonu *i.v.*, deksametazonu *p.o.*, pozostałych leków stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu oraz koszty hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości.

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej były zyskane lata życia skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Wynik analizy przedstawia oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania deksametazonu fosforanu *i.v.*, a kosztem stosowania deksametazonu fosforanu *p.o.* oraz współczynnika użyteczności kosztów dla DEX *i.v.* i DEX *p.o.* (CUR).

Podsumowanie wyników

W 28-dniowym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta stosującego premedykację przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w przypadku zastosowania DEX *i.v.* oraz DEX *p.o.* uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 0,06 QALY (brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii).

➤ DEX *i.v.* wydawany w aptece na receptę



[REDACTED]

➤ DEX *i.v.* wydawany w ramach chemioterapii

[REDACTED]

[REDACTED]

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym nie odnaleziono publikacji przedstawiających model dla rozważanego zagadnienia, z którym byłaby możliwość porównania wyników dla DEX *i.v.* oraz DEX *p.o.* uzyskanych w niniejszej analizie.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną O’Cathail 2013 [24]. W publikacji tej jednak ocenę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem retrospektywnego badania. A zatem nie ma możliwości porównania wyników analizy opartej o dowody niskiej wiarygodności z wynikami niniejszej analizy opartej o wiarygodny przegląd systematyczny badań z losową alokacją pacjentów do grup obserwowanych.

14. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej należy stwierdzić, że zastosowanie DEX *i.v.* jest opłacalne kosztowo w porównaniu z DEX *p.o.*, a efekty porównywanych terapii są jednakowe.

Należy również podkreślić, że DEX *i.v.* ma bardziej praktyczną formę podania, ponieważ pacjent nie będzie zmuszony do połknięcia aż 40 tabletek DEX *p.o.* (w Polsce dostępne opakowania mają bardzo małe dawki 1 mg oraz 0,5 mg, a przed wlewem paklitakselu należy zastosować 40 mg *p.o.*).

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy *Dexamethasone Phosphate SF[®]* postać dożylna jest kosztowo opłacalną terapią w porównaniu do deksametazonu *p.o.* w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym.

Deksametazon jest jedynym lekiem, który jest wskazany w premedykacji nadwrażliwości na paklitaksel. Wg wytycznych i ekspertów medycznych może być on podawany w dwóch postaciach doustnie i dożylnie. W Polsce DEX w postaci doustnej dostępny jest wyłącznie w opakowaniu po 1 mg lub 0,5 mg. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej powinien być on podawany w dawce 20 mg 12 i 6 h przed podaniem paklitakselu, co wiąże się z zażyciem aż 40 (lub 80) tabletek leku przed podaniem chemioterapii. Z kolei DEX w postaci dożylnej podawany jest w dawce 20 mg wyłącznie raz 30 minut przed podaniem wlewu paklitakselu.

A zatem praktyczne zastosowanie deksametazonu *i.v.* charakteryzuje się tym, iż podawany jest wyłącznie raz przed wlewem paklitakselu.

15. Załączniki

15.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [29].

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku; <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12); opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12). 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.5 <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 2
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii; oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1, <input checked="" type="checkbox"/> 9.2 (Tabela 17- Tabela 21)

Parametr	Komentarz
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowana technologia.	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy, CMA
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy, CMA
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 2- Tabela 16
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5 Rozdział 8.2
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik Premedykacja_ DEX.trex
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, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2, Tabela 20, Tabela 21
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, 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 3. (§ 5. Ust. 4)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2, Tabela 20, Tabela 21
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5): <ul style="list-style-type: none"> ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS). 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6): <ol style="list-style-type: none"> 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; 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2, Tabela 20, Tabela 21
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).	<input type="checkbox"/> nie dotyczy, horyzont <1 roku

Parametr		Komentarz
<p>Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11; <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.6, <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 3
<p>Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):</p>		
7.	Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
8.	Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
9.	Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.2
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).		<input checked="" type="checkbox"/> Horyzont roczny, rozdział 9.2
<p>Analiza musi zawierać:</p> <ol style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2) 		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18 i 19, [20]

15.1. Dane IMS dotyczące sprzedaży deksametazonu fosforanu

W tabeli poniżej przedstawiono dane IMS Health dotyczące sprzedaży preparatów zawierających deksametazon fosforanu w Polsce w okresie 09.2015-08.2016 r. udostępnione przez firmę Sun-Farm Sp. z o.o.

Tabela 29 Dane IMS dotyczące sprzedaży preparatów zawierających deksametazon

Sprzedaż apteczna (PHARM)	Liczba sprzedanych opakowań MAT/8/2016	Sprzedaż szpitalna (HOSP)	Liczba sprzedanych opakowań MAT/8/2016
PABI-DEXAMETHASON		DEXAVEN	
TABS 1 MG 20		AMP. 4 MG 10 1 ML	
TABS .5 MG 20		AMP. 8 MG 10 2 ML	
DEXAVEN		DEMEZON	
AMP. 4 MG 10 1 ML		AMP. 4 MG 10 1 ML	
AMP. 8 MG 10 2 ML		AMP. 8 MG 10 2 ML	

Sprzedaż apteczna (PHARM)	Liczba sprzedanych opakowań MAT/8/2016	Sprzedaż szpitalna (HOSP)	Liczba sprzedanych opakowań MAT/8/2016
DEXAMETHASON	█	AMP. 40 MG 1 5 ML	█
TABS .5 MG 20	█	PABI-DEXAMETHASON	█
TABS 1 MG 20	█	TABS 1 MG 20	█
DEMEZON	█	TABS .5 MG 20	█
AMP. 4 MG 10 1 ML	█	DEXAMETHASON	█
AMP. 8 MG 10 2 ML	█	TABS 1 MG 20	█
AMP. 40 MG 1 5 ML	█		█
DEXAMETHASONE CF	█		█
A.IV 20 MG 10 1 ML	█		█

W tabeli poniżej zestawiono liczbę sprzedanych mg tabletek oraz ampulek zawierających deksametazon fosforanu w podziale na sprzedaż apteczną oraz szpitalną.

Tabela 30 Liczba sprzedanych mg deksametazonu w postaci tabletek i ampulek w podziale na sprzedaż apteczną i szpitalną

Sprzedaż apteczna (PHARM)	Liczba sprzedanych mg MAT/8/2016	Sprzedaż szpitalna (HOSP)	Liczba sprzedanych mg MAT/8/2016
PHARM TABL.	█	HOSP TABL.	█
PHARM AMP.	█	HOSP AMP.	█
Łącznie FARM	█	Łącznie HOSP	█

15.2. Algorytm mapujący z publikacji Longworth 2014 [17]

Longworth, 2014 (OLS)	PWB1: "I have lack of energy"	Utility (EQ - 5D) = 0.186	+PWB1	0,	if "very much"
	PWB2: "I have trouble meeting the need of family"			0.045,	if "quite a bit"
	PWB3: "I have pain"			0.036,	if "Somewhat"
	EWB1: "I feel sad"			0.071,	if "A little bit"
	EWB2: "I am losing hope"			0.118,	if "not at all"
	FWB1: "I am able to work"				
			+PWB2	0,	if "very much"
				0.028,	if "quite a bit"
				0.049,	if "Somewhat"
				0.088,	if "A little bit"
				0.098,	if "not at all"
			+PWB3	0,	if "very much"
				0.125,	if "quite a bit"
				0.219,	if "Somewhat"
				0.240,	if "A little bit"
				0.342,	if "not at all"
			+EWB1	0,	if "very much"
				0.085,	if "quite a bit"
				0.019,	if "Somewhat"
				0.006,	if "A little bit"
				0.004,	if "not at all"
			+EWB2	0,	if "very much"
				-0.081,	if "quite a bit"
				-0.007,	if "Somewhat"
				0.013,	if "A little bit"
				0.060,	if "not at all"
			+FWB1	0.152,	if "very much"
				0.150,	if "quite a bit"
				0.130,	if "Somewhat"
				0.113,	if "A little bit"
				0,	if "not at all"

Longworth, 2014 (Tobit)	PWB1: "I have lack of energy"	Utility (EQ – 5D) = 0.231	+PWB1	0,	if "very much"
	PWB2: "I have pain"			0.055,	if "quite a bit"
	FWB1: "I am able to work"			0.053,	if "Somewhat"
	FWB2: "I am able to enjoy life"			0.113,	if "A little bit"
				0.200,	if "not at all"
			+PWB2	0,	if "very much"
				0.164,	if "quite a bit"
				0.255,	if "Somewhat"
				0.293,	if "A little bit"
				0.431,	if "not at all"
			+FWB1	0.151,	if "very much"
				0.149,	if "quite a bit"
				0.110,	if "Somewhat"
				0.097,	if "A little bit"
				0,	if "not at all"
			+FWB2	-0.057,	if "very much"
				-0.010,	if "quite a bit"
				-0.012,	if "Somewhat"
				-0.098,	if "A little bit"
				0,	if "not at all"

15.3. Urzędowa marża detaliczna [31]

Ustala się urzędową marżę detaliczną naliczaną od ceny hurtowej leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej w wysokości:

Tabela 31 Zasada wyznaczania marży detalicznej

od	do	zasada marży detalicznej
-	5,00 PLN	40%
5,01 PLN	10,00 PLN	2 PLN + 30% x (x – 5,00 PLN)
10,01 PLN	20,00 PLN	3,50 PLN + 20% x (x – 10,00 PLN)
20,01 PLN	40,01 PLN	5,50 PLN + 15% x (x – 20,00 PLN)
40,01 PLN	80,00 PLN	8,50 PLN + 10% x (x – 40,00 PLN)
80,01 PLN	160,00 PLN	12,50 PLN + 5% x (x – 80,00 PLN)
160,01 PLN	320,00 PLN	16,50 PLN + 2,5% x (x – 160,00 PLN)

od	do	zasada marży detalicznej
320,01 PLN	640,00 PLN	20,50 PLN + 2,5% x (x - 320,00 PLN)
640,01 PLN	1 280,00 PLN	28,50 PLN + 2,5% x (x - 640,00 PLN)
1 280,01 PLN	-	44,50 PLN + 1,25% x (x - 1 280,00 PLN)

gdzie x oznacza cenę hurtową leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego stanowiącego podstawę limitu, uwzględniającą liczbę DDD leku, jednostek środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego w opakowaniu albo liczbę jednostkowych wyrobów medycznych, albo liczbę jednostek wyrobu medycznego [31].

15.4. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu

W celu identyfikacji kluczowych danych wejściowych modelu ekonomicznego przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie *Medline* przez *PubMed*. W pierwszej kolejności poszukiwano polskich danych. Gdyby takich danych nie odnaleziono kryteria selekcji zostałyby poszerzone o dane dla innych krajów.

Na podstawie tytułów oraz abstraktów dokonano wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych, a następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Przeprowadzono również przeszukanie biorąc pod uwagę cytowane źródła danych, które nie zostały odnalezione we wcześniejszych etapach wyszukiwania.

Wskaźnik *compliance*

Poszukiwanym parametrem był wskaźnik *compliance* (wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapii) po zastosowanym leczeniu DEX *i.v.* lub DEX *p.o.*.

Tabela 32 Strategia wyszukiwania danych dotyczących stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) po zastosowanym leczeniu DEX *i.v.* lub DEX *p.o.* w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Dexamethasone	63 206
#2	Dexamethasone [Mesh]	46 669
#3	Dexamethasone phosphate	2 105
#4	dexamethasone 21-phosphate [Supplementary Concept]	392
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	63 206

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#6	(((((Non-Compliance) OR Patient Cooperation) OR Patient Adherence) OR ("Compliance"[Mesh] OR "Medication Adherence"[Mesh])) OR "Patient Compliance"[Mesh]) OR compliance)	173 920
#7	#5 AND #6	243
#8	hypersensitivity reactions	333 601
#9	#7 AND #8	21

15.5. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 33 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania 24.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Dexamethasone	63 186
#2	Dexamethasone*[Mesh]	46 658
#3	Dexamethasone 21-phosphate	427
#4	Dexamethasone 21-phosphate [Supplementary Concept]	392
#5	Dexamethasone sodium phosphate	679
#6	Dexamethasone disodium phosphate	64
#7	Dexamethasone phosphate disodium salt	431
#8	Solu-Decadron	427
#9	Decadron phosphate	428
#10	Dexamethasone 21 mono sodium phosphate	0
#11	Dexamethasone 21 phosphate	427
#12	Dexamethasone 21 phosphate disodium	20
#13	Dexamethasone 21 phosphate sodium	145
#14	Dexamethasone phosphate	2 104
#15	Dexamethasone phosphate sodium	561
#16	Dexamethazone phosphate	8
#17	Hexadrol phosphate	2 104
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	63 188
#19	Paclitaxel	29 520

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#20	Paclitaxel*[Mesh]	21 859
#21	Anzatax	29 520
#22	NSC-125973	29 520
#23	NSC 125973	29 520
#24	NSC125973	29 520
#25	Taxol	31 433
#26	Taxol A	29 531
#27	Bris Taxol	29 520
#28	Taxol, Bris	29 520
#29	Pacitaxel, (4 alpha)-isomer	0
#30	Paxene	29 520
#31	Praxel	29 521
#32	7-epi-Taxol	29 520
#33	7 epi Taxol	29 520
#34	Onxol	29 521
#35	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	29 524
#36	#18 AND #35	345

Tabela 34 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 24.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	dexamethasone	137 652
#2	dexamethasone'/exp	125 321
#3	dexamethasone sodium phosphate'/exp	2 281
#4	dexamethasone AND '21 phosphate'	131
#5	dexamethasone AND sodium AND phosphate	3 266
#6	dexamethasone AND disodium AND phosphate	169
#7	dexamethasone AND phosphate AND disodium AND salt	19
#8	solu- AND decadron	106
#9	decadron AND phosphate	392
#10	dexamethasone AND 21 AND mono AND sodium AND phosphate	2

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#11	dexamethasone AND 21 AND phosphate	1 806
#12	dexamethasone AND 21 AND phosphate AND disodium	69
#13	dexamethasone AND 21 AND phosphate AND sodium	1 073
#14	dexamethasone AND phosphate	5 738
#15	dexamethasone AND phosphate AND sodium	3 266
#16	dexamethazone AND phosphate	17
#17	hexadrol AND phosphate	20
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	137 657
#19	paclitaxel	84 015
#20	'paclitaxel'/exp	81 023
#21	anzatax	40
#22	'nsc 125973'	44
#23	nsc AND 125973	44
#24	nsc125973	0
#25	taxol	12 989
#26	taxol AND a	12 986
#27	bris AND taxol	0
#28	taxol, AND bris	0
#29	paxene	41
#30	praxel	3
#31	'7 epi taxol'	18
#32	7 AND epi AND taxol	50
#33	onxol	9
#34	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	85 139
#35	#18 AND #34	3 375

Tabela 35 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 25.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Dexamethasone]	2 665
#2	Dexamethasone	6 425

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#3	Dexamethasone sodium phosphate	171
#4	Dexamethasone 21-phosphate	6
#5	Dexamethasone disodium phosphate	13
#6	Dexamethasone phosphate disodium salt	3
#7	Solu- Decadron	5
#8	Decadron phosphate	5
#9	Dexamethasone 21 mono sodium phosphate	3
#10	Dexamethasone 21 phosphate disodium	8
#11	Dexamethasone 21 phosphate sodium	58
#12	Dexamethasone phosphate	252
#13	Dexamethasone phosphate sodium	171
#14	Dexamethazone phosphate	1
#15	Hexadrol phosphate	2
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	6 433
#17	Paclitaxel	4 790
#18	MeSH descriptor: [Paclitaxel]	1 747
#19	Anzatax	5
#20	NSC-125973	4
#21	NSC 125973	4
#22	NSC125973	1
#23	Taxol	353
#24	Taxol A	302
#25	Bris Taxol	0
#26	Taxol, Bris	0
#27	Paclitaxel, (4 alpha) -isomer	0
#28	Paxene	6
#29	Praxel	3
#30	7-epi-Taxol	3
#31	7 epi Taxol	8
#32	Onxol	3

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#33	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	4 905
#34	#16 AND #33	124

Tabela 36 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 24.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(Dexamethasone)	272
#2	MeSH DESCRIPTOR Dexamethasone EXPLODE ALL TREES	117
#3	(dexamethasone 21-phosphate)	0
#4	(dexamethasone sodium phosphate)	1
#5	(dexamethasone disodium phosphate)	0
#6	(dexamethasone phosphate disodium salt)	0
#7	(Solu- Decadron)	0
#8	(Decadron phosphate)	0
#9	(dexamethasone 21 mono sodium phosphate)	0
#10	(dexamethasone 21 phosphate)	0
#11	(dexamethasone 21 phosphate disodium)	0
#12	(dexamethasone 21 phosphate sodium)	0
#13	(dexamethasone phosphate)	0
#14	(dexamethasone phosphate sodium)	0
#15	(dexamethasonium sodium phosphate)	0
#16	(hexadrol phosphate)	0
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	272
#18	(Paclitaxel)	459
#19	MeSH DESCRIPTOR Paclitaxel EXPLODE ALL TREES	240
#20	(Anzatax)	0
#21	(NSC-125973)	0
#22	(NSC 125973)	0
#23	(NSC125973)	0
#24	(Taxol)	14
#25	(Taxol A)	0

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#26	(Bris Taxol)	0
#27	(Taxol, Bris)	0
#28	(Paxene)	0
#29	(Praxel)	0
#30	(7-epi-Taxol)	0
#31	(7 epi Taxol)	0
#32	(Orxol)	0
#33	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	462
#34	#17 AND #33	4

Tabela 37 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	dexamethasone	9
#2	dexamethasone phosphate	0
#3	dexamethasone 21-phosphate	0
#4	#1 OR #2 OR #3	9

Tabela 38 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	dexamethasone	2

Tabela 39 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie ISPOR (data 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	dexamethasone	20

Tabela 40 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie SMDM (data 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	dexamethasone	0

Tabela 41 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie PTFE (data 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	dexamethasone	0
#2	deksametazon	0

15.6. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 42 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (data 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	hypersensitivity reaction	333 601
#2	paclitaxel	29 529
#3	(((((Utility) OR Utilities) OR health related quality of life) OR HRQOL) OR quality of life) OR QALY	425 889
#4	#1 AND #2 AND #3	32

Tabela 43 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	hypersensitivity reaction	14
#2	#1	14

Tabela 44 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	hypersensitivity reaction	9 (3 publikacje)
#6	#1	9 (3 publikacje)

Tabela 45 Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Pubmed pod kątem zidentyfikowania opcjonalnych metod mapowania (data 26.10.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(FACT or FACT-O or FACT-G) and EQ-5D and mapping	17

16. Spis tabel

Tabela 1 Stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu	11
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
Tabela 3 Kalkulacja ceny hurtowej leku <i>Dexamethasone Phosphate SF[®]</i>	22
Tabela 4 Cena detaliczna oraz wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu <i>Dexamethasone Phosphate SF[®]</i> wydawanego w aptece na receptę	22
Tabela 5 Kalkulacja kosztów deksametazonu <i>i.v.</i> wydawanego w aptece na receptę w zależności od perspektywy analizy	23
Tabela 6 Wysokość dopłaty NFZ i pacjenta dla preparatu <i>Dexamethasone Phosphate SF[®]</i> wydawanego w ramach chemioterapii	23
Tabela 7 Kalkulacja kosztów deksametazonu <i>i.v.</i> wydawanego w ramach chemioterapii w zależności od perspektywy analizy	24
Tabela 8 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających deksametazon <i>p.o.</i> [23]	24
Tabela 9 Kalkulacja kosztów deksametazonu <i>p.o.</i> w zależności od perspektywy analizy	25
Tabela 10 Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii oraz pozostałych leków stosowanych w premedykacji	25
Tabela 11 Koszt hospitalizacji związanej z ciężką reakcją nadwrażliwości	26
Tabela 12 Charakterystyka wyjściowa populacji	31
Tabela 13 Kalkulacja prawdopodobieństw wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel w modelu	32
Tabela 14 Przegląd badań zawierających algorytm mapujący FACT na EQ-5D	34
Tabela 15 Wyniki dotyczące jakości życia z badania <i>Yanaranop 2016</i> [32]	35
Tabela 16 Zestawienie parametrów modelu	36
Tabela 17 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych	38
Tabela 18 Wyniki analizy koszty-konsekwencje DEX <i>i.v.</i> wydawany w aptece na receptę – zestawienie kosztów	38
Tabela 19 Wyniki analizy koszty-konsekwencje DEX <i>i.v.</i> wydawany w ramach chemioterapii – zestawienie kosztów	39
Tabela 20 Wyniki analizy podstawowej – DEX <i>i.v.</i> wydawany w aptece na receptę	40
Tabela 21 Wyniki analizy podstawowej – DEX <i>i.v.</i> wydawany w ramach chemioterapii	41
Tabela 22 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	44
Tabela 23 Wyniki analizy wrażliwości – DEX <i>i.v.</i> wydawany w aptece na receptę (A1)	46
Tabela 24 Wyniki analizy wrażliwości – DEX <i>i.v.</i> wydawany w ramach chemioterapii (C)	47
Tabela 25 Wyniki analizy dodatkowej jednakowe dla obydwu perspektyw	49
Tabela 26 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy	51
Tabela 27 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy	52
Tabela 28 Opublikowane analizy ekonomiczne	53
Tabela 29 Dane IMS dotyczące sprzedaży preparatów zawierających deksametazon	63
Tabela 30 Liczba sprzedanych mg deksametazonu w postaci tabletek i ampułek w podziale na sprzedaż apteczną i szpitalną	64

Tabela 31 Zasada wyznaczania marży detalicznej.....	66
Tabela 32 Strategia wyszukiwania danych dotyczących stopnia dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>) po zastosowanym leczeniu DEX i.v. lub DEX p.o. w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 26.10.2016 r.)	67
Tabela 33 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data ostatniego wyszukiwania 24.10.2016 r.).....	68
Tabela 34 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>EMBASE</i> (data ostatniego wyszukiwania 24.10.2016 r.).....	69
Tabela 35 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 25.10.2016 r.).....	70
Tabela 36 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 24.10.2016 r.)	72
Tabela 37 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 26.10.2016 r.)	73
Tabela 38 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>NIHR</i> (data 26.10.2016 r.).....	73
Tabela 39 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie <i>ISPOR</i> (data 26.10.2016 r.).....	73
Tabela 40 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie <i>SMDM</i> (data 26.10.2016 r.)	73
Tabela 41 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie <i>PTFE</i> (data 26.10.2016 r.).....	73
Tabela 42 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 26.10.2016 r.).....	74
Tabela 43 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 26.10.2016 r.).....	74
Tabela 44 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 26.10.2016 r.).....	74
Tabela 45 Strategia wyszukiwania publikacji w bazie <i>Pubmed</i> pod kątem zidentyfikowania opcjonalnych metod mapowania (data 26.10.2016 r.).....	74

17. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Struktura modelu farmakoeconomicznego	28
Diagram 2 Diagram <i>QUOROM</i> opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [19]	54
Diagram 3 Diagram <i>QUOROM</i> opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [19]	56
Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji – DEX <i>l.v.</i> wydawany w aptece na receptę	39
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji – DEX <i>l.v.</i> wydawany w ramach chemioterapii	39
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej - DEX <i>l.v.</i> wydawany w aptece na receptę (A1)	48
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej - DEX <i>l.v.</i> wydawany w ramach chemioterapii (C)	48

18. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf
3. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 26.10.2016 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
4. Boulanger J. i wsp., Management of hypersensitivity to Platinum- and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations, *Current Oncology*, 2014, 21;4: 630-641.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Dexamethasone phosphate SF[®]* (deksametazon fosforanu i.v.).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Pabi-Dexamethason[®]* (deksametazon fosforanu p.o.).
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Paclitaxel Kabi[®]* (paklitaksel).
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Paclitaxel-Ebewe[®]* (paklitaksel).
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Paclitaxelum Accord[®]* (paklitaksel).
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Sindaxel[®]* (paklitaksel).
11. Cheung YB, Thumboo J, Gao F et al. Mapping the English and Chinese versions of the Functional Assessment of Cancer Therapy-General to the EQ-5D utility index. *Value Health* 2009;12:371–376.
12. Dobrez D, Cella D, Pickard AS, Lai JS, Nickolov A. Estimation of patient preference-based utility weights from the functional assessment of cancer therapy - general. *Value Health* 2007;10:266–272.
13. Hettle R, Borrill J, Suri G, Wulff J. Estimating health-state utility values for patients with recurrent ovarian cancer using Functional Assessment of Cancer Therapy - General mapping algorithms. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 Nov 26; 7:615-27. doi: 10.2147/CEOR.S92078. eCollection 2015.
14. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2016 (stan na 26.10.2016 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
15. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2016): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6933.htm>
16. Litwiniuk M., Łojko A., Mądry R., Lubin J., Markowska J. Częstość występowania i profilaktyka reakcji nadwrażliwości na taksany. *Współczesna Onkologia* (2002) vol. 6; 9 (602–606).
17. Longworth L, Yang Y, Young T et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess* 2014; 18:1–224.
18. Markowska J. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości. 2013. Wersja 1. 2015.
19. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6). http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQFIAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.002147.s001&ei=mvS0UgH3GdCVhQeAm4CwBA&usq=AFOiCNEQ-pX87KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSid_IStwVA&bvm=bv.58187178.d.ZG4

20. NUEVO HTA. Konsultacje z ekspertami medycznymi dotyczące premedykacji przed zastosowaniem paklitakselu. Kraków 2016 r.
21. NUEVOHTA. Analiza efektywności klinicznej deksametazonu fosforanu (*Dexamethasone phosphate SF[®]*) w premedykacji przed stosowaniem paklitakselu. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
22. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 10 maja 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz.U. 2016 poz. 710.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz.Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
24. O’Cathail SM, Shaboodien R, Mahmoud S, Carty K, O’Sullivan P, Blagden S, Gabra H, Whear S, Kwon JS, Agarwal R. Intravenous versus oral dexamethasone premedication in preventing Paclitaxel infusion hypersensitivity reactions in gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Sep;23(7):1318-25. doi: 10.1097/IGC.0b013e31829f1799.
25. Opinia Rady Przejrzystości nr 364/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aprepitantum, dexamethasonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
26. Porębski G., Woron J., Krzemieniecki K., Reakcje nadwrażliwości i desensytyzacja na leki w onkologii, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2009; 5, 6: 244-249.
27. Rekomendacje polskiego towarzystwa ginekologii onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. 2015.
28. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Sorbe B, Puistola U, Parö G. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncol*. 2002;41(5):418-24.
29. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
30. Terlikiewicz J., Makarewicz R. Zaburzenia połykania. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003, tom 2, nr 1.
31. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
32. Yanaranop M, Chaithongwongwatthana S. Intravenous versus oral dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer: A double-blind randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016 Apr 21.
33. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 75/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lipca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
34. Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
35. Zielińska-Więczkowska H., Beltakowski J., Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową poddanych chemioterapii, *Współczesna Onkologia* (2010) vol. 14; 3; s. 276-280

19. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOR]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOR]	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOR]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową
[REDAKTOR]	Konsultacje merytoryczne dotyczące premedykacji przed stosowaniem paklitakselu w celu łagodzenia (zmniejszenia ryzyka wystąpienia) reakcji nadwrażliwości w populacji pacjentów z nowotworem złośliwym
[REDAKTOR]	

Data zakończenia analizy: 18.11.2016 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Konflikt interesów

Raport HTA został sfinansowany przez firmę Sun-Farm Sp. z o.o. Innych konfliktów interesów nie odnotowano.