

**Erbix<sup>®</sup> (cetuksymab) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami**

**Analiza ekonomiczna**

Warszawa, listopad 2018

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Merck Sp. z o.o.  
Aleje Jerozolimskie 142 B  
02-305 Warszawa

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Merck Sp. z o.o.

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>5</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Wprowadzenie</b> .....	<b>8</b>
1.1 Cel analizy .....	8
1.2 Komparatory .....	8
1.3 Populacja .....	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	9
1.5 Perspektywa .....	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii .....	9
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka .....	10
1.9 Ustalanie ceny progowej .....	10
<b>2 Metodyka analizy</b> .....	<b>12</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	12
2.2 Opis modelu .....	12
2.3 Parametry kliniczne .....	14
2.3.1 skuteczność kliniczna .....	14
2.3.2 Profil bezpieczeństwa .....	15
2.4 Użyteczności .....	16
2.5 Struktura zużycia zasobów .....	17
2.5.1 Udziały pacjentów otrzymujących poszczególne leki .....	17
2.5.2 Dawkowanie leków .....	19
2.5.3 Zużycie zasobów związane z podaniem leków .....	20
2.5.4 Zużycie zasobów związane z monitorowaniem stanu pacjenta .....	21
2.5.5 Zużycie pozostałych zasobów związanych ze świadczeniami wykonywanymi po stwierdzeniu progresji choroby (radioterapia, operacje chirurgiczne, hospicjum) .....	23
2.6 Koszty .....	24
2.6.1 Koszty leków .....	25
2.6.2 Koszty związane z prowadzonym leczeniem .....	28
2.6.3 Koszty leczenia po stwierdzeniu progresji choroby .....	32
2.6.4 Leczenie zdarzeń niepożądanych .....	34
2.7 Zestawienie parametrów .....	44
2.8 Zakres analizy wrażliwości .....	44
2.8.1 scenariuszowa analiza wrażliwości .....	44
2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	47
2.9 Walidacja modelu .....	47
<b>3 Wyniki</b> .....	<b>49</b>

---

3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	49
3.2	Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości .....	50
3.2.1	Scenariusz 1A.....	50
3.2.2	Scenariusz 1B.....	51
3.2.3	Scenariusz 2A.....	52
3.2.4	Scenariusz 2B.....	53
3.2.5	Scenariusz 3A.....	54
3.2.6	Scenariusz 3B.....	55
3.2.7	Scenariusz 3C.....	56
3.2.8	Scenariusz 4.....	57
3.2.9	Scenariusz 5.....	58
3.2.10	Scenariusz 6.....	59
3.2.11	Scenariusz 7.....	60
3.2.12	Scenariusz 8.....	61
3.2.13	Scenariusz 9A.....	62
3.2.14	Scenariusz 9B.....	63
3.2.15	Scenariusz 10.....	64
3.2.16	Scenariusz 11.....	65
3.2.17	Podsumowanie jednoczynnikowej analizy wrażliwości.....	66
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	69
<b>4</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>75</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski końcowe .....</b>	<b>77</b>
	Metodyka przeglądu .....	78
	Wyniki przeglądu .....	79
	Omówienie włączonych badań .....	80
	Wnioski .....	80
	<b>Aneks 2 - przegląd analiz ekonomicznych .....</b>	<b>81</b>
	Metodyka przeglądu .....	81
	Wyniki przeglądu .....	82
	Omówienie włączonych badań i wnioski.....	83
	<b>Aneks 3 - zestawienie parametrów.....</b>	<b>86</b>
	<b>Aneks 4 - omówienie załączonych plikówMS Excel.....</b>	<b>90</b>
	<b>Aneks 5 - metodyka i wyniki badania ankietowego .....</b>	<b>93</b>
	Cel i zakres badania .....	93
	Metodyka .....	93
	Wyniki.....	93
	Informacja dotycząca konfliktu interesów w ankietowanych .....	101

<b>Aneks 6 - wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ .....</b>	<b>102</b>
<b>Spis rysunków.....</b>	<b>104</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>105</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>108</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>5-FU</b>	5-fluorouracyl
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>B.D.</b>	brak danych
<b>CAD</b>	dolar kanadyjski (ang. <i>Canadian Dollar</i> )
<b>CEAC</b>	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CET</b>	cetuksymab
<b>CH</b>	cena hurtowa
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
<b>GBP</b>	funt szteeling (ang. <i>Great Britain Pound</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodna Grupa Pacjentów
<b>LP</b>	liczba porządkowa
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PLA</b>	związki platyny (cisplatyna lub karboplatyna)
<b>PLN</b>	polski złoty
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>RSS</b>	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SCCHN</b>	rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi (ang. <i>squamous cell carcinoma of head and neck</i> )
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności (tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne) objęcia finansowaniem cetuksymabu (Erbix<sup>®</sup>) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.

## Metoda

W analizie założono finansowanie cetuksymabu (Erbix<sup>®</sup>) w grupie 1057,0, Cetuximab, przy utrzymaniu wyceny cetuksymabu na dotychczasowym poziomie (tj. wysokości limitu finansowania równego 895,86 PLN dla opakowania 20 ml zaś dla opakowania 100 ml - 4479,30 PLN), wydawanego bezpłatnie w ramach programu lekowego. [REDACTED]

Po równano koszty i konsekwencje leczenia cetuksymabem (Erbix<sup>®</sup>) w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu z leczeniem wyłącznie chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego.

Porównanie przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów, z uwagi na stwierdzone w Analizie klinicznej istotne statystycznie różnice w skuteczności między porównywanymi interwencjami.

W analizie wykorzystano udostępniony przez wnioskodawcę model, obejmujący horyzont całego życia pacjenta. Model uwzględniał następujące elementy przebiegu klinicznego choroby: OS, PFS i profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu EXTREME. Dane OS i PFS odpowiadały populacji określonej przez wnioskowany program lekowy. Parametry modelu dotyczące zużycia zasobów oszacowano na podstawie badania EXTREME, a część z nich spolonizowano w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie dostępnych danych NFZ.

## Wyniki

W grupie pacjentów stosujących cetuksymab i chemioterapię opartą na platynie otrzymano średni (całkowity, zdyskontowany) koszt leczenia równy 152 647,86 PLN bez uwzględnienia RSS i [REDACTED] PLN przy uwzględnieniu RSS. Pacjenci średnio uzyskują 1,258 lat życia (LYG) i 0,755 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W grupie pacjentów stosujących samą chemioterapię opartą na platynie średni koszt leczenia wynosi 35 457,38 PLN a pacjenci średnio uzyskują 0,849 lat życia (LYG) i 0,501 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER; mierzący koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu przy uzupełnieniu leczenia standardowego cetuksymabem) jest zatem równy 286 362 PLN/LYG w przypadku analizy bez RSS i [REDACTED] PLN/LYG przy uwzględnieniu RSS, zaś inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) jest równy 461 854 PLN/QALY w przypadku analizy bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY przy uwzględnieniu RSS.

Analiza wrażliwości wskazała na małą wrażliwość uzyskanych wyników na założenia dotyczące: minimalne lub maksymalne wartości oszacowań krzywych OS i PFS, zmiany w profilu bezpieczeństwa, różnicowanie wartości użyteczności pomiędzy porównywanymi interwencjami, podanie cetuksymabu po progresji, przyjęcie kosztów podania leków takich samych jak w programach lekowych, brak opieki hospicyjnej, zmiany kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, zmiany dyskontowania oraz zmiany przyjęte j powięrzchni ciała. Wyniki zmieniają się wyraźnie przy zmianach wartości użyteczności oraz w nieco mniejszym stopniu przy przyjęciu zużycia cetuksymabu wynikającego wprost z dawkowania

we wnioskowanym programie lekowym o raz przyjęciu zużycia zasobów związanych z podaniem leków zgodnie z wynikami badania ankietowego.

## **Podsumowanie**

Leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest droższe od leczenia wyłącznie chemioterapią opartą na platynie, ale wiąże się z przyrostem QALY oraz LYG. Oszacowane współczynniki ICUR są na poziomie innych, ocenianych ostatnio przez AOTMiT leków w chorobach nowotworowych. Wnioskowana populacja dotyczy pacjentów u schyłku życia, dla których cetuksymab (w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny) jest terapią o udowodnionym wpływie na przedłużenie życia.



# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności (tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne) objęcia finansowaniem cetuksymabu (Erbix<sup>®</sup>) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

## 1.2 Komparatory

Komparatorem w analizie jest chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu. Wybór takiego komparatora jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej i analizy wpływu na budżet). Wszystkie preparaty składające się na chemioterapię będącą komparatorem są refundowane przez płatnika publicznego w ramach katalogu C i wydawane pacjentom bezpłatnie.

Szczegółowy opis oraz uzasadnienie wyboru technologii opcjonalnych, przedstawiono w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Erbitux].

## 1.3 Populacja

Analizowano populację pacjentów z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej i analizy wpływu na budżet).

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta. Wagę (70 kg) i powierzchnię ciała (1,7 m<sup>2</sup>) przyjęto zgodnie z niepublikowanymi danymi z badania EXTREME. W analizie wraz z ilością testowano przyjęcie powierzchni ciała równej 1,83 m<sup>2</sup> (wynikające z analizy NICE 2008).

## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER). Wybór takiej strategii wynika przede wszystkim z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Nawracający i (lub) przerzutowy płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi wpływa zarówno na długość, jak i jakość życia chorych. Biorąc pod uwagę fakt, że choroba prowadzi do zgonu w stosunkowo krótkim okresie modelowania oraz niepewność pomiarów użyteczności stanu zdrowia u pacjentów w okresie terminalnym, analiza efektywności kosztów, będąca uzupełnieniem analizy użyteczności kosztów, ma szczególnie duże znaczenie.

Wybór wymienionych wyżej strategii uzasadniony jest również wykazaniem w ramach analizy klinicznej istotnych statystycznie różnic na korzyść cetuksymabu pod względem kluczowych punktów końcowych, tj. przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS).

## 1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania cetuksymabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego), nie dochodzi do współpłacenia pacjenta, dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji, co jest związane przede wszystkim z krótką oczekiwaną długością życia chorych z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

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

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceńodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Erbitux<sup>®</sup>, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, kod EAN: 5909990035922 lub 5 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, kod EAN: 5909990035946.

Analiza kliniczna wykazała wyższość cetuksymabu (Erbitux<sup>®</sup>) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z nawracającym i (lub) z

przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Nie zachodzi zatem zapis art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011].

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1057,0, Cetuximab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko cetuksymab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, bez uwzględnienia RSS, obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych cetuksymabu o leczenie nawracającego i (lub) przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, przy utrzymaniu wyceny cetuksymabu na dotychczasowym poziomie, tj. wysokość limitu finansowania dla opakowania 20 ml to 895,86 PLN zaś dla opakowania 100 ml - 4479,30 PLN. Cetuksymab jest wydawany pacjentom bezpłatnie (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie).

Zestawienie cen wnioskowanych preparatów Erbitux® przedstawiono w Tab. 1.

**Tab. 1. Koszt opakowania leku Erbitux®.**

<b>Kategoria</b>	<b>Erbitux® 1 fiol. po 20 ml</b>	<b>Erbitux® 1 fiol. po 100 ml</b>
Cena zbytu netto (PLN)	790,00 PLN	3950,00 PLN
Urzędowa cena zbytu (PLN)	853,20 PLN	4266,00 PLN
Cena hurtowa brutto (PLN)	895,86 PLN	4479,30 PLN
Wysokość limitu finansowania (PLN)	895,86 PLN	4479,30 PLN
Odpłatność (%)	bezpłatnie	bezpłatnie
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	0 PLN	0 PLN
Koszt NFZ (PLN)	895,86 PLN	4479,30 PLN

## 1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

## 1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (cetuksymabu), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 139 953 PLN.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICJR. Cena progowa dla opakowania 100 ml powstaje przez pomnożenie ceny progowej dla opakowania 20 ml przez 5 (model operuje na cenie 1 mg cetuksymabu, mnożnik 5 wynika ze stosunku pojemności opakowań). Ceny progowe obliczono tylko w analizie nieuwzględniającej RSS (analiza progowa dla wersji z RSS daje ten sam wynik).

## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem udostępnionego przez wnioskodawcę modelu leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, niekwalifikujących się do terapii mających na celu wyleczenie (terapii radykalnych). Model, stworzony przez firmę Mapi Values na zlecenie wnioskodawcy, dostosowano do zapisów programu lekowego i warunków polskich, poprzez wprowadzenie parametrów skuteczności leczenia dla populacji zdefiniowanej przez program lekowy (dane dostarczone przez wnioskodawcę) i polskich danych kosztowych. Podstawą modelu są przede wszystkim obserwacje z badaniach EXTREME, jednakże uwzględniono także część ekstrapolującą efekty zdrowotne poza czas trwania badania.

Wykonany w programie Excel model opiera się na krzywych Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) uzyskanych w populacji zdefiniowanej przez program lekowy (pacjenci z nawracającym i (lub) przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, [REDACTED]

### 2.2 Opis modelu

Model zakłada dożywotni horyzont obserwacji, z długością cyklu równą 3 tygodnie (21 dni). Długość taka wynika z częstości podawania chemioterapii (cisplatyna, karboplatyna, 5-FU) wchodzącej w skład obu porównywanych interwencji (cetuksymab podawany jest co 7 dni). Przyjęto, że nie ma potrzeby uwzględnienia korekty połowy cyklu, gdyż długość cyklu jest znacznie krótsza niż okres pomiędzy kolejnymi wizytami monitorującymi leczenie (założono monitorowanie co 3 miesiące; monitorowanie leczenia opisano w rozdziale 2.5.4.).

Struktura modelu odpowiada naturalnemu przebiegowi raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, zobrażowanemu poprzez trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- choroba stabilna/odpowiedź: brak wystarczających zmian w ognisku dominującym (ang. *index lesion*) do uznania progresji, zanik lub brak istotnych zmian w pozostałych ogniskach; brak nowych ognisk nowotworowych;
- progresja: 25% lub większy wzrost w zakresie sumy wymiarów prostopadłych (ang. *sum of the perpendicular dimensions; SOPD*) ogniska dominującego w porównaniu z najniższym wynikiem SOPD uzyskanym w trakcie badania; pojawienie się nowych ognisk i (lub) jednoznaczna progresja ognisk istniejących innych niż dominujące (ang. *non-index lesions*);

- zgon: zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Pacjenci (w obu analizowanych ramionach modelu wynikających z zastosowanego leczenia) początkowo znajdują się w stanie *choroba stabilna/odpowiedź*. Co trzy tygodnie pacjent może przejść do stanu *progresja* lub *zgon* albo pozostać w stanie *choroba stabilna/odpowiedź*. Udział pacjentów przebywających w danym cyklu (w określonym czasie) w każdym z wymienionych stanów oszacowano wykorzystując rozkład Weibulla w odniesieniu do danych dotyczących populacji pacjentów z nawracającym i (lub) przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Dane te, pochodzące z badania EXTREME, zostały zaimplementowane w modelu ekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę i pozwalają na odzwierciedlenie efektów zdrowotnych obserwowanych we wnioskowanej populacji (zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego).

Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego i badania EXTREME przyjęto, że jedynie pacjenci w stanie *choroba stabilna/odpowiedź* otrzymują jedną z porównywanych interwencji, tj. cetuksymab wraz chemioterapią (związki platyny i 5-FU) bądź samą chemioterapię (związki platyny i 5-FU). Pacjenci w stanie *progresja* otrzymują opiekę paliatywną, złożoną z różnych form chemioterapii, leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zgodnie z obserwacjami w badaniu EXTREME. Dodatkowo, biorąc pod uwagę praktykę w Polsce, uwzględniono także opiekę hospicyjną.

Kryteria wyznaczające przejścia między stanami i opierają się na kryteriach odpowiedzi WHO wykorzystanych także w badaniu EXTREME. Dane wejściowe wykorzystane w modelu dotyczą przede wszystkim skuteczności, bezpieczeństwa, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz użyteczności, zużycia zasobów oraz danych kosztowych. W ramach oceny skuteczności klinicznej uwzględniono OS oraz PFS.

Biorąc pod uwagę, że analizowane leczenie wpływa na ryzyko zgonu, przyjęto dożywotni horyzont analizy, co umożliwia szersze spojrzenie na zmiany w zakresie przeżycia, jakości życia oraz kosztów. W przypadku cenzorowanych obserwacji w badaniu EXTREME, ekstrapolowano dane kosztowe i efekty zdrowotne.

Selekcja zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu przebiegała w oparciu o ich znaczenie kliniczne oraz generowane przez nie koszty (ocena dokonana przez panel ekspertów na etapie projektowania modelu przez Mapi Values).<sup>1</sup> Przyjęte udziały pacjentów doświadczających poszczególnych zdarzeń odnoszą się do stanu *choroba stabilna/odpowiedź*.

---

<sup>1</sup> Wybór zdarzeń niepożądanych, pomijając reakcje skórne, nie uwzględnia zdarzeń niepożądanych, których istotną statystycznie różną częstość w obu grupach stwierdzono w analizie klinicznej (jadłowstręt, hipomagnezemia, hipokalcemia, sepsa). Nie powinno mieć to wpływu na wyniki analizy, gdyż zdarzenia te dotyczyły co najwyżej 5% chorych w grupie (model uwzględnia tylko te zdarzenia, które pojawiły się u więcej niż 10% pacjentów w którejkolwiek grupie). Parametry związane ze zdarzeniami niepożądanymi mają minimalny wpływ na wyniki analizy, co testowano w analizie wrażliwości.

---

## 2.3 Parametry kliniczne

### 2.3.1 Skuteczność kliniczna

Przebieg choroby modelowano w oparciu o dostarczone przez wnioskodawcę dane dla populacji z badania EXTREME odpowiadającej kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego ( [REDACTED]

[REDACTED] Rozkład Weibulla uznano za najlepiej odpowiadający danym i wykorzystano do oszacowania udziału pacjentów będących w każdym z branych pod uwagę stanów w dowolnym punkcie czasowym. Krzywa Weibulla dla PFS posłużyła do zamodelowania udziałów pacjentów w stanie *choroba stabilna/odpowiedź w czasie*, natomiast krzywa Weibulla dla OS określa udział pacjentów w stanie *zgon w czasie*. Różnica pomiędzy tymi krzywymi określa udział pacjentów w stanie *progresja*. W Tab. 2. zestawiono przyjęte parametry rozkładu Weibulla oraz ich zakresy zmienności wykorzystane w analizie wrażliwości.

**Tab. 2. Oszacowanie parametrów rozkładu Weibulla - parametry podstawowe.**

Współczynnik	PFS		OS	
	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU
alpha (SE)	5,5650 (0,0965)	4,9930 (0,1030)	6,2000 (0,1140)	5,7070 (0,1410)
log("scale") (SE)	-0,4080 (0,1075)	-0,2850 (0,1020)	-0,2520 (0,1250)	0,0130 (0,1140)

W analizie wrażliwości testowano zestawy krzywych OS i PFS o możliwie skrajnych parametrach odpowiadających 95% CI wartości przedstawionych w Tab. 2. Założono następujące zestawy krzywych:

- zestaw A: parametry krzywych OS i PFS: wartości maksymalne;
- zestaw B: parametry krzywych OS i PFS: wartości minimalne;

Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 3.

**Tab. 3. Oszacowanie parametrów rozkładu Weibulla - parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.**

Zestaw	Referencja zmienności parametru	Współczynnik	PFS		OS	
			CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU
A	Oszacowanie na podstawie 95% CI wartości z Tab. 2	alpha	5,7541	5,1949	6,4234	5,9834
		log("scale")	-0,1973	-0,0851	-0,0070	0,2364
B		alpha	5,3759	4,7911	5,9766	5,4306
		log("scale")	-0,6187	-0,4849	-0,4970	-0,2104

### 2.3.2 Profil bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa uwzględniono w modelu poprzez modelowanie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów leczonych w którejkolwiek grupie w badaniu EXTREME (pod uwagę brano całą populację biorącą udział w badaniu). W analizie wrażliwości testowano wartości wynikające z 95% przedziałów ufności dla wartości przyjętych w analizie podstawowej:

- zestaw A: udział pacjentów doświadczających AE: wartości minimalne;
- zestaw B: udział pacjentów doświadczających AE: wartości maksymalne;

Parametry przyjęte w analizie podstawowej i w analizach wrażliwości przedstawiono w Tab. 4.

**Tab. 4. Przyjęte parametry w zakresie profilu bezpieczeństwa - analiza podstawowa i analiza wrażliwości.**

Udział pacjentów doświadczających AE	Analiza					
	Podstawowa		Wrażliwości: zestaw A		Wrażliwości: zestaw B	
	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU
Anemia 3. stopnia	13,2%	20,5%	8,8%	15,1%	17,7%	25,8%
Anemia 4. stopnia	1,8%	0,9%	0,1%	0,0%	3,6%	2,2%
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 3. stopnia)	20,5%	16,7%	15,2%	11,8%	25,9%	21,7%
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 4. stopnia)	4,1%	8,4%	1,5%	4,7%	6,7%	12,0%
Trombocytopenia 3. stopnia	11,0%	11,2%	6,8%	7,0%	15,1%	15,3%
Trombocytopenia 4. stopnia	0,0%	1,4%	0,0%	0,0%	0,0%	2,9%
M/S/D* 2. stopnia	29,2%	23,7%	23,2%	18,1%	35,2%	29,3%



Udział pacjentów doświadczających AE	Analiza					
	Podstawowa		Wrażliwości: zestaw A		Wrażliwości: zestaw B	
	CET+PLA +5-FU	PLA +5-FU	CET+PLA +5-FU	PLA +5-FU	CET+PLA +5-FU	PLA +5-FU
M/S/D* 3. stopnia	9,6%	10,2%	5,7%	6,2%	13,5%	14,2%
M/S/D* 4. stopnia	0,9%	2,3%	0,0%	0,3%	2,2%	4,3%
Nudności i wymioty 2. stopnia	46,6%	41,4%	40,0%	34,9%	53,1%	47,9%
Nudności i wymioty 3. stopnia	9,1%	7,0%	5,3%	3,6%	12,9%	10,3%
Nudności i wymioty 4. stopnia	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	2,2%
Gośćczka 3. lub 4. stopnia	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	2,2%
Wysypka/rumień 3. lub 4. stopnia	7,3%	0,0%	3,9%	0,0%	10,7%	0,0%

M/S/D - mucositis/stomatitis/dysfagia

## 2.4 Użyteczności

Przyjęte w modelu wartości użyteczności uzyskano metodą mapowania wyników uzyskanych z kwestionariusza QLQ-C30 oceniającego stan zdrowia/jakość życia pacjentów w badaniu EXTREME.

W celu oszacowania wartości EQ-5D, wyniki QLQ-C30 z badania EXTREME mapowano zgodnie z algorytmem zaproponowanym przez Kind et al. 2005 (Kind 2005):

$$EQ - 5D = 0,633 + 0,047 * Q29 - 0,124 * Q3 - 0,167 * Q5 - 0,086 * Q11 - 0,102 * Q20 - 0,082 * Q26$$

(2)

Parametry Q3-Q29 odzwierciedlają poszczególne elementy kwestionariusza QLQ-C30. Współczynniki dla tych parametrów (tożsame z równaniem [2]), wraz z oszacowanym błędem standardowym, przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Współczynniki algorytmu mapowania QLQ-C30 na EQ-5D (Kind 2005).

Element	Niestandardyzowana wartość współczynnika	Błąd standardowy (SE)
Stała	0,633	0,071
Q29 Ogólny stan zdrowia (ang. <i>overall health</i> )	0,047	0,013
Q3 Trudności przy krótkim marszu (ang. <i>trouble with short walk</i> )	-0,124	0,031
Q5 Pomoc przy ubieraniu/myciu (ang. <i>help with dressing/washing</i> )	-0,167	0,047
Q11 Trudności związane ze snem (ang. <i>trouble sleeping</i> )	-0,086	0,032

Element	Niestandardyzowana wartość współczynnika	Błąd standardowy (SE)
Q20 Trudności z koncentracją (ang. <i>difficulty concentrating</i> )	-0,102	0,033
Q26 Wpływ na fizyczne funkcjonowanie rodziny (ang. <i>physical family life impact</i> )	-0,082	0,031

Algorytm został opracowany dla danych pochodzących od pacjentów z rakiem trzustki. Podstawowym założeniem, pozwalającym na zastosowanie tego algorytmu w niniejszej analizie, jest brak zmian w algorytmie wynikających z jego stosowania dla populacji z innym nowotworem.

Wartości użyteczności uzyskano, wykorzystując algorytm (2) do mapowania wyników QLQ-C30 z badania EXTREME, przy czym elementy Q3-Q26 przekształcono, przyjmując wartość 0 dla braku trudności i 1 dla wszystkich pozostałych wyników.

W obliczeniach wzięto pod uwagę wszystkie dostępne dane dla pacjentów (n=157) w stanie *choroba stabilna/odpowieź*, oprócz wartości wyjściowych (z definicji pacjent nie może być w stanie *odpowieź* w momencie rozpoczęcia badania). Wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji oszacowano na podstawie ankiet zebranych podczas końcowej oceny nowotworu. Zmiany wartości użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi nie były uwzględniane.

W analizie wrażliwości testowano wartości wynikające z 95% przedziałów ufności dla wartości przyjętych w analizie podstawowej (wartości minimalne i maksymalne), a także zróżnicowanie zestawu wartości w stanie *choroba stabilna/odpowieź*, uwzględniające zmiany wartości użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

Parametry przyjęte w analizie podstawowej i w analizach wrażliwości przedstawiono w Tab. 6.

**Tab. 6. Wartości użyteczności przyjęte w modelu.**

Stan	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		
		Wartości minimalne	Wartości maksymalne	Różne wartości dla stanu <i>choroba stabilna/odpowieź</i> w zależności od interwencji
Choroba stabilna/odpowieź	0,67	0,35	0,99	CET+PLA +5-FU: 0,69 PLA+5-FU: 0,65
Progresja	0,52	0,11	0,93	0,52

## 2.5 Struktura zużycia zasobów

### 2.5.1 Udziały pacjentów otrzymujących poszczególne leki

Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne leki przyjęto zgodnie z obserwacjami z badania EXTREME (założenie takie, jak w modelu przygotowanym dla NICE). Udziały pacjentów otrzymujących poszczególne leki po stwierdzeniu progresji choroby uwzględniają

zarówno dane z EXTREME, jak i standaryzowane udziały poszczególnych leków podawanych w ramach chemioterapii chorym po progresji choroby (brano pod uwagę tylko leki z udziałem większym niż 5%).

Udziały dotyczące schematów zawierających cetuksymab, leki oparte na platynie i 5-fluorouracyl (cetuksymab + karboplatyna + 5-FU, cetuksymab + cisplatyna + 5-FU) określone są przez liczebności pacjentów leczonych cetuksymabem na początku badania.

Zestawienie przyjętych wartości przedstawiono w Tab. 7.

**Tab. 7. Udział pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia.**

Lek lub schemat leczenia	Pierwotna interwencja: CET+PLA+5-FU				Pierwotna interwencja: PLA+5-FU			
	6 pierwszych cykli		cykle 7+		6 pierwszych cykli		cykle 7+	
	S/O*	P*	S/O*	P*	S/O*	P*	S/O*	P*
Cetuksymab + karboplatyna + 5-FU	31,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cetuksymab + cisplatyna + 5-FU	68,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cetuksymab'	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Karboplatyna + 5-FU	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	37,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Cisplatyna + 5-FU	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	62,8%	0,0%	0,0%	0,0%
5-FU	0,0%	4,4%	0,0%	4,4%	0,0%	2,9%	0,0%	2,9%
Bleomycyna	0,0%	2,6%	0,0%	2,6%	0,0%	2,9%	0,0%	2,9%
Karboplatyna	0,0%	4,4%	0,0%	4,4%	0,0%	3,7%	0,0%	3,7%
Cisplatyna	0,0%	3,6%	0,0%	3,6%	0,0%	4,0%	0,0%	4,0%
Docetaksel	0,0%	4,1%	0,0%	4,1%	0,0%	4,0%	0,0%	4,0%
Geftytytib	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Metotreksat	0,0%	7,0%	0,0%	7,0%	0,0%	5,9%	0,0%	5,9%
Paklitaksel	0,0%	5,7%	0,0%	5,7%	0,0%	5,1%	0,0%	5,1%
Wino relbina	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

\*S/O - choroba stabilna lub odpowiedź na leczenie, P - okres potwierdzenia progresji.

\* Postępowanie polegające na podawaniu cetuksymabu po rozpoznaniu progresji choroby jest niezgodne z zapisami programu lekowego, w związku z czym odstąpiono w tym przypadku od zgodności z badaniem EXTREME i przyjęto brak możliwości otrzymywania cetuksymabu po progresji (udział pacjentów równy 0%). Chcąc odzwierciedlić leczenie obserwowane w badaniu EXTREME, w 4. scenariuszu analizy wrażliwości testowano pełen zakres obserwacji z badania (udział chorych leczonych w programie, u których leczenie jest kontynuowane po progresji równy 1,5% oraz udział pacjentów leczonych poza programem, u których leczenie cetuksymabem zostało włączone po wystąpieniu progresji równy 3,7%).

## 2.5.2 Dawkowanie leków

### 2.5.2.1 Leki wchodzące w skład porównywanych interwencji

Założenia dotyczące dawkowania cetuksymabu oraz chemioterapii złożonej z cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu przyjęto zgodnie z definicjami określonymi we wnioskowanym programie lekowym. Karboplatyna podawana jest jedynie w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do podania cisplatyny.

W każdym przypadku założono brak strat leków, tzn. wykorzystanie jedynie tej części leku, za jaką płaci płatnik. Zgodnie z zasadami rozliczeń obowiązującymi w warunkach polskich, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana pacjentom (koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego).

**Tab. 8. Dawkowanie leków wchodzących w skład porównywanych interwencji.**

Nazwa substancji czynnej	Dawkowanie	Źródło założeń	Założenia dodatkowe
Cetuksymab	Początkowa dawka: 400 mg/m <sup>2</sup> podawana dożylnie  Kolejne dawki: 250 mg/m <sup>2</sup> podawane co 7 dni  Po zakończeniu podawania chemioterapii leczenie cetuksymabem kontynuuje się do czasu spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów wyłączenia z programu	Wnioskowany program lekowy	Powierzchnia ciała: 1,7 m <sup>2</sup> zgodnie z danymi z badania EXTREME
Cisplatyna	100 mg/m <sup>2</sup> w każdym cyklu, maksymalnie 6 cykli		Powierzchnia ciała: 1,7 m <sup>2</sup> zgodnie z danymi z badania EXTREME
Karboplatyna	AUC5, maksymalnie 6 cykli		Założenia zgodnie z danymi demograficznymi z badania EXTREME: mężczyzna, 60 lat, 70 kg, 170 cm, stężenie kreatyniny w surowicy: 0,595 mg/dl, wzór Chateluta
5-fluorouracyl	1000 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1-4 w każdym cyklu, maksymalnie 6 cykli		Powierzchnia ciała: 1,7 m <sup>2</sup> zgodnie z danymi z badania EXTREME

Porównanie zużycia cetuksymabu, wynikającego z powyżej opisanego dawkowania, z realnym zużyciem obserwowanym w badaniu EXTREME wykazało, że pierwsze podejście prowadzi do wyraźnego zawyżenia zużycia leku. W celu odzwierciedlenia realnego zużycia,

wprowadzono dostosowanie zużycia prognozowanego przez model do zużycia obserwowanego w badaniu. W celu uzyskania udziału pacjentów leczonych cetuksymabem w cyklu, liczbę fiolek leku zużywanych w czasie w badaniu podzielono przez teoretyczną liczbę fiolek zużywanych w poszczególnych cyklach w modelu (tj. 15,3 fiolek w 1 cyklu i 12,75 fiolek w kolejnych cyklach). Tak otrzymane odsetki pacjentów leczonych cetuksymabem w czasie porównano z odsetkami pacjentów w stanie *choroba stabilna/odpowiedź* w kolejnych cyklach modelu. Oszacowane różnice ujęto w równaniu:

$$y = 0,5814x^2 + 0,3871x,$$

gdzie x to udział pacjentów otrzymujących 15,3 lub 12,75 fiolek.

Oszacowanie przeprowadzono dla całej populacji biorącej udział w badaniu i odniesiono do wnioskowanej podgrupy. Założenie to testowano w analizie wrażliwości.

### 2.5.2.2 Leki stosowane po progresji choroby

Dawkowanie bleomycyny, docetakselu, metotreksatu i paklitakselu oparto na założeniach modelu przygotowanego dla NICE oraz, w przypadku bleomycyny, na ChPL refundowanego w Polsce preparatu Bleomedac® (odmienne postępowanie w przypadku bleomycyny było konieczne ze względu na specyficzne jednostki tego leku, niepokrywające z założeniami modelu przygotowanego dla NICE).

Przyjęte schematy dawkowania zestawiono w Tab. 9.

**Tab. 9. Dawkowanie leków stosowanych po wystąpieniu progresji choroby.**

Nazwa substancji czynnej	Dawkowanie	Źródło założeń	Założenia dodatkowe
Bleomycyna	ChPL: 10 do 15 jednostek $\times$ 1000/m <sup>2</sup> we wstrzyknięciu domięśniowym lub dożylnym raz lub dwa razy na tydzień. Przyjęto 12,5 jednostek $\times$ 1000 na 1,7 m <sup>2</sup> ; 1,5 razy w tygodniu	ChPL preparatu Bleomedac®	Powierzchnia ciała: 1,7 m <sup>2</sup> zgodnie z danymi z badania EXTREME
Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup> na 1,7 m <sup>2</sup> w infuzji dożylnej w każdym cyklu	Model przygotowany dla NICE	Powierzchnia ciała: 1,7 m <sup>2</sup> zgodnie z danymi z badania EXTREME
Metotreksat	25 mg/dzień doustnie przez 8 dni w każdym cyklu		Nie dotyczy
Paklitaksel	135 mg/m <sup>2</sup> na 1,7 m <sup>2</sup> w infuzji dożylnej w każdym cyklu		Powierzchnia ciała: 1,7 m <sup>2</sup> zgodnie z danymi z badania EXTREME

### 2.5.3 Zużycie zasobów związane z podaniem leków

Zużycie zasobów związane z podaniem leczenia przyjęto zgodnie z założeniami modelu przygotowanego dla NICE, opartymi na Hopper 2004. Ankieta skierowana do ekspertów

w dziedzinie onkologii klinicznej (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale Aneks 5) potwierdziła podobieństwo tych danych do aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. Biorąc pod uwagę niepewność co do interpretacji pytań przez ekspertów oraz ich odpowiedzi, a także brak zgodności między ekspertami, pozostawiono w modelu wartości obliczone na podstawie Hopper 2004<sup>1</sup> (w przypadku metotreksatu zmodyfikowano wartość i założono brak hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych - lek podawany jest w tabletkach). Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 10.

**Tab. 10. Zużycie zasobów związane z podaniem leczenia w przeliczeniu na cykl.**

Lek	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Liczba dni hospitalizacji	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba dni hospitalizacji	Liczba wizyt ambulatoryjnych
Cetuksymab + karboplatyna + 5-FU	4,0	2,0	5,5	1,4
Cetuksymab + cisplatyna + 5-FU	4,0	2,0	5,5	1,4
Cetuksymab	0,0	3,0	2,8	1,4
Karboplatyna + 5-FU	4,0	0,0	3,1	0,7
Cisplatyna + 5-FU	4,0	0,0	3,1	0,7
5-FU	4,0	0,0	2,8	0,7
Bleomycyna	0,0	3,0	0,0	0,0
Karboplatyna	0,0	1,0	2,4	0,3
Cisplatyna	0,0	1,0	2,4	0,3
Docetaksel	0,0	1,0	0,7	0,7
Geftytinib	0,0	0,0	0,0	0,0
Metotreksat	0,0	0,0	2,8	1,4
Paklitaksel	0,0	1,0	1,7	0,3
Wino relbina	0,0	1,0	0,0	0,0

#### 2.5.4 Zużycie zasobów związane z monitorowaniem stanu pacjenta

Model pozwala na rozróżnienie częstości diagnostyki/monitorowania leczenia pomiędzy okresem przed stwierdzeniem progresji i po progresji choroby. Uzyskane w ankiecie skierowanej do ekspertów w dziedzinie onkologii odpowiedzi wskazują, że zarówno w okresie przed, jak i po stwierdzeniu progresji choroby, częstość badań metodą TK jest taka sama lub zbliżona jak częstość badań metodą MRI, różny jest natomiast odsetek pacjentów monitorowanych przy użyciu tych metod.

<sup>1</sup> Ankieta miała na celu przede wszystkim zapoznanie się z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. W obliczeniach wykorzystywano tylko te odpowiedzi, które wydawały się prawdopodobne w kontekście dostępnych dokumentów (np. NFZ) i wnioskowanego programu lekowego.

Udział pacjentów monitorowanych przy użyciu TK i MRI przyjęto zgodnie z wartościami podanymi przez eksperta klinicznego (wybrano zestaw wartości, których suma wynosi 100%). Zestaw ten przedstawiono w Tab. 11. Założono ten sam podział zarówno dla okresu przed, jak i po stwierdzeniu progresji.

**Tab. 11. Zużycie zasobów związane z diagnostyką (kwalifikacją i monitorowaniem leczenia) - udział pacjentów monitorowanych przez TK lub MRI.**

Element opieki	Okres przed i po stwierdzeniu progresji	
	Udział pacjentów otrzymujących dane świadczenie	Źródło założenia
Tomografia komputerowa (TK)	90%	opinia eksperta klinicznego
Rezonans magnetyczny (MRI)	10%	

#### 2.5.4.1 Diagnostyka (kwalifikacja i monitorowanie leczenia) przed progresją

Dla każdego z elementów diagnostyki /monitorowania przed stwierdzeniem progresji choroby przyjęto, że częstość wykonywania świadczenia podana przez ekspertów klinicznych w ankiecie<sup>1</sup> lub wynikająca z zapisów wnioskowanego programu lekowego zawiera w sobie także badanie kwalifikacyjne - założenie takie wynika z porównania wartości otrzymanych od ekspertów w ankiecie z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz istniejącego programu lekowego B.52. Wyniki ankiety przedstawiono w rozdziale Aneks 5.

Biorąc pod uwagę, że podane przez ekspertów częstości są niższe niż zakłada wnioskowany program lekowy, ostatecznie dla okresu przed progresją choroby przyjęto najniższą częstość zakładaną przez program - monitorowanie musi odbywać się nie rzadziej niż co 3 miesiące, co wiąże się z 4 badaniami w skali roku przy założeniu braku progresji choroby. Częstość ta jest zgodna z częstością ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych określonych przez ekspertów w ankiecie (tj. 4 wizyty specjalistyczne monitorujące przebieg leczenia w ciągu roku w okresie przed progresją choroby).

Zestawienie częstości wykonywanych świadczeń związanych z diagnostyką przedstawiono w Tab. 12. Częstości te uwzględniają pierwsze badanie kwalifikujące do leczenia.

**Tab. 12. Zużycie zasobów związane z diagnostyką (kwalifikacją i monitorowaniem leczenia) - częstość świadczeń przed stwierdzeniem progresji choroby.**

Element opieki	Liczba w przeliczeniu na cykl	Źródło założenia
Konsultacja onkologiczna	0,23	opinia eksperta klinicznego
Tomografia komputerowa (TK)	0,23	opinia eksperta klinicznego

<sup>1</sup> Odpowiedzi uzyskane w ankiecie porównano z zapisami wnioskowanego programu lekowego i przyjęto do dalszych obliczeń wartości bardziej prawdopodobne.

<b>Element opieki</b>	<b>Liczba w przeliczeniu na cykl</b>	<b>Źródło założenia</b>
Rezonans magnetyczny (MRI)	0,23	opinia eksperta klinicznego

#### 2.5.4.2 Monitorowanie stanu pacjenta po progresji

Częstość ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych w okresie po progresji choroby i częstości badań obrazowych wykonywanych po stwierdzeniu progresji choroby przyjęto zgodnie z informacjami określonymi przez ekspertów w ankiecie. Przyjęto założenie co do podobnej częstości wykonywanych badań TK i MRI. Biorąc pod uwagę ciężki stan pacjentów przyjęto, że po progresji każde z badań może być wykonane tylko raz (przy teoretycznym tak długim przeżyciu w tym stanie) w roku. Zestawienie przyjętych wartości przedstawiono w Tab. 13.

**Tab. 13. Zużycie zasobów związane z diagnostyką (kwalifikacją i monitorowaniem leczenia) - częstość wykonywania świadczeń po stwierdzeniu progresji choroby.**

<b>Element opieki</b>	<b>Liczba w przeliczeniu na cykl</b>	<b>Źródło założenia</b>
Konsultacja onkologiczna	0,49	opinia eksperta klinicznego
Tomografia komputerowa (TK)	0,06	opinia eksperta klinicznego
Rezonans magnetyczny (MRI)	0,06	opinia eksperta klinicznego

#### 2.5.5 Zużycie pozostałych zasobów związanych ze świadczeniami wykonywanymi po stwierdzeniu progresji choroby (radioterapia, operacje chirurgiczne, hospicjum)

Pacjenci po stwierdzeniu progresji, poza leczeniem chemioterapią paliatywną i monitorowaniem stanu zdrowia, mogą być poddani radioterapii, operacjom chirurgicznym oraz opiece hospicyjnej.

Udziały pacjentów poddawanych radioterapii i operacjom chirurgicznym przyjęto zgodnie z wynikami ankiety skierowanej do ekspertów w dziedzinie onkologii, przy czym świadczenia te mogą być wykonywane tylko raz. Założono, że żadne z wymienionych świadczeń nie jest łączone z dodatkowym zakwaterowaniem lub hospitalizacją.

W przypadku opieki hospicyjnej założono, że korzystają z niej tylko ci pacjenci w stanie progresji, którzy nie są leczeni chemioterapią paliatywną (do obliczeń wykorzystano średnią arytmetyczną udziałów pacjentów leczonych poszczególnymi lekami, przedstawionych w kolumnach „P” w Tab. 7 w rozdziale 2.5.1). Założono, że pacjenci w hospicjum przebywają przez cały okres objęty cyklem (21 dni). Zestawienie przyjętych wartości przedstawiono w Tab. 14.



**Tab. 14. Zużycie zasobów związanych ze świadczeniami wykonywanymi po stwierdzeniu progresji choroby - radioterapia, operacje chirurgiczne, hospicjum).**

Świadczenie	Udział pacjentów korzystających ze świadczenia	Źródło założeń	Liczba dni hospitalizacji/zaquaterowania
Radioterapia	10,2%	opinia eksperta klinicznego	0,0
Operacje chirurgiczne	7,8%	opinia eksperta klinicznego	0,0
Hospicjum	67,25%	udział pacjentów w stanie progresji nieleczonych poprzez chemioterapię (zgodnie z danymi z rozdziału 2.5.1.)	21,0 (w analizie wrażliwości testowano wartość 0)

## 2.6 Koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. Konieczne było określenie zużycia zasobów oraz kosztów związanych z:

- prowadzeniem programu lekowego:
  - o koszt cetuksymabu;
  - o koszt leków podawanych w ramach chemioterapii, uwzględnionych w programie lekowym;
  - o koszt kwalifikacji;
  - o koszt podania leczenia;
  - o koszt monitorowania leczenia;
- leczeniem poza programem lekowym:
  - o koszt leków podawanych w ramach chemioterapii;
  - o koszt podania leczenia;
  - o koszt monitorowania leczenia;
- leczeniem po wystąpieniu progresji choroby (w programie i poza programem):
  - o koszt leków podawanych w ramach chemioterapii paliatywnej;
  - o koszt radioterapii;
  - o koszt leczenia chirurgicznego;
  - o koszt monitorowania choroby;
  - o koszt podania leczenia;
  - o koszt pobytu w hospicjum;
- koszt działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem.

Model nie pozwala na różnicowanie kosztów jednostkowych z uwagi na przyjmowane leczenie, tzn. nie ma możliwości przypisania różnych kosztów jednostkowych świadczeniom takim jak podanie czy monitorowanie leczenia w zależności od trybu podawania leków (w programie lekowym vs poza programem). Z tego względu, a także biorąc pod uwagę sposób rozliczania kosztów dotyczących leczenia zdarzeń niepożądanych, zarówno dla leczenia w ramach programu lekowego, jak i leczenia poza nim przyjęto jednakowe koszty związane z podaniem leczenia, ustalone w oparciu zarządzenie Prezesa NFZ dotyczące leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapii (załącznik 1e do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 56/2018/DGL). Podobnie koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia oraz sposób postępowania po wystąpieniu progresji są ujednoczone dla obu porównywanych schematów terapeutycznych.

Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia (wyróżnione w programie lekowym) zostały uwzględnione łącznie, jako diagnostyka w programie lekowym, na wzór istniejącego programu lekowego B. 52. *Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie.*

### 2.6.1 Koszty leków

Wszystkie koszty leków szacowane były w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. oraz komunikat centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do lipca 2018 r. (komunikat DGL).

Lista leków stosowanych na poszczególnych analizowanych etapach choroby (okres leczenia przed progresją, okres po progresji choroby, leczenie zdarzeń niepożądanych) wynika z założeń programu lekowego, obserwacji metod leczenia w badaniu EXTREME (dotyczy to szczególnie leczenia po progresji) oraz ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii (leczenie zdarzeń niepożądanych). Informacje pochodzące z badania EXTREME w zakresie metod leczenia po progresji pochodzą od wnioskodawcy (nie są przedstawione w publikacji Vermorlen 2008 ani późniejszych).

W każdym przypadku (z wyjątkiem cetuksymabu, którego podstawowy koszt przyjęto zgodnie z limitem finansowania określonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r.) ceny leków są cenami wynikającymi z komunikatu DGL (obliczonym i na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych opakowań leku oraz kwocie refundacji). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat zawierający daną substancję czynną, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych. Przyjęte w analizie koszty oparto na oszacowanym koszcie 1 mg, 1 ml lub innej jednostki podstawowej, który pomnożono tak, by otrzymać wielkość zdefiniowaną przez model. Koszty wynikające z wykonanych obliczeń przedstawiono w Tab. 15 (koszty leków wchodzących w skład porównywanych interwencji) i Tab. 16 (koszty leków stosowanych po wystąpieniu progresji choroby). Koszty i dawkowanie leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 17. W tabelach podano ceny z VAT i marżą hurtową.

W Tab. 15. zestawiono oszacowanie kosztów leków wchodzących w skład porównywanych interwencji (cetuksymabu oraz chemioterapii będącej częścią wnioskowanego programu lekowego i traktowanej jako odrębna interwencja). Każdy z wymienionych leków w mniejszym stopniu stosowany jest również w okresie po stwierdzeniu progresji choroby. Wszystkie wymienione leki refundowane są w ramach katalogu B (programy lekowe) lub C (chemioterapia) Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r.

**Tab. 15. Koszt leków wchodzących w skład porównywanych interwencji.**

Nazwa substancji czynnej	Jednostka podstawowa	Podstawa oszacowania	Wielkość zdefiniowana przez model	Koszt jednostki podstawowej (PLN)	Koszt wielkości zdefiniowanej przez model (PLN)
Cetuksymab	1 mg	NFZ (bez RSS)	fiolka 100 mg	8,9586	895,86
		Założenia wnioskodawcy (z RSS)			
		NFZ (bez RSS)	fiolka 500 mg	8,9586	4479,30
Cisplatyna	1 mg	DGL	fiolka 100 mg	0,4897	48,97
Karboplatyna	1 mg	DGL	fiolka 600 mg	0,2247	134,80
5-FU	1 mg	DGL	fiolka 2 500 mg	0,0176	44,05

### 2.6.1.1 Koszty leków stosowanych po wystąpieniu progresji choroby

W Tab. 16 zestawiono oszacowanie kosztów leków stosowanych po stwierdzeniu progresji choroby. Lista leków opracowana została na podstawie obserwacji z badania EXTREME, w którym po progresji pacjenci otrzymywali następujące leki (jedynie część pacjentów otrzymywała leki):

- cetuksymab,
- 5-fluorouracyl,
- bleomycyna,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- docetaksel,
- gefitynib,
- metotreksat,
- paklitaksel,
- winorelbina.

Koszty jednostkowe cetuksymabu, 5-fluorouracylu, karboplatyny i cisplatyny zostały przedstawione w rozdziale 2.5.1.1.

W związku z tym, że zużycie gefitynibu jest pomijalnie małe (zgodnie z udostępnionymi danymi przyjęto, że udział pacjentów otrzymujących lek jest równy 0%), oraz faktem, iż gefitynib w Polsce jest refundowany jedynie w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, nie szacowano kosztów jednostkowych tego leku.

W przypadku metotreksatu pod uwagę brano wyłącznie preparaty w formie tabletek (co wynika z założeń modelu) z katalogu C (chemioterapia) Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r.

Wszystkie wymienione leki refundowane są w ramach katalogu C (chemioterapia).

**Tab. 16. Koszty leków stosowanych po wystąpieniu progresji choroby.**

Nazwa substancji czynnej	Jednostka podstawowa	Podstawa oszacowania	Wielkość zdefiniowana przez model	Koszt jednostki podstawowej (PLN)	Koszt wielkości zdefiniowanej przez model (PLN)
Bleomycyna	nie dotyczy	DGL	fiolka 15 U*	nie dotyczy	95,03
Docetaksel	1 mg	DGL	fiolka 80 mg	0,7182	57,45
Metotreksat	1 mg	DGL	tabletki 10 mg	0,0652	0,65
Paklitaksel	1 mg	DGL	fiolka 150 mg	0,3347	50,12
Wino relbina	1 mg	DGL	fiolka 50 mg	2,0432	102,16

\*Zgodnie z informacjami z ChPL refundowanego preparatu Bleomedac 15000 IU/fiolkę, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań przyjęto, że 1 U (wg Farmakopei Amerykańskiej) odpowiada 1000 j.m. (wg Farmakopei Europejskiej).

### 2.6.1.2 Koszty i dawkowanie leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych

Lista leków stosowanych w ambulatoryjnym leczeniu zdarzeń niepożądanych ustalona została w oparciu o metody leczenia określone poprzez wyniki ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii klinicznej. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale Aneks 5).<sup>1</sup> W Tab. 17 zestawiono oszacowanie kosztów leków stosowanych w ambulatoryjnym leczeniu zdarzeń niepożądanych. Dawkowanie preparatów zawierających filgrastym, ondansetron, doksycyklina, hydrokortyzon zostało określone przez eksperta klinicznego w ankiecie. Pozostałe preparaty dawkowane są zgodnie z zapisami ChPL.

Wszystkie leki stosowane w ambulatoryjnym leczeniu zdarzeń niepożądanych refundowane są w ramach katalogu A (refundacja apteczna) Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. i określone poziomem odpłatności 50% (flukonazol, cyprofloksacyna, doksycyklina, hydrokortyzon) lub poprzez ryczałt (filgrastym, ondansetron, sole rehydracyjne), jednak ze względu na niewielki odsetek pacjentów przyjmujących te leki,

<sup>1</sup> Pominięto koszty metoklopramidu, gdyż lek ten stosowany jest tylko w opiece szpitalnej.

w dodatku jedynie wśród podgrupy analizowanych populacji, tj. pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych i to jedynie tych leczonych ambulatoryjnie oraz niewielkie dopłaty po stronie pacjenta, co przekłada się na zanedbywalnie małe różnice w stosunku do oszacowań z perspektywy płatnika publicznego, zaniechano rozszerzenia analizy o perspektywę wspólną.

**Tab. 17. Koszty leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych.**

Nazwa substancji czynnej	Dawka dobową	Liczba dni terapii	Koszt jednostki podstawowej (PLN)	Koszt przyjęty do dalszych obliczeń (PLN)
Flukonazol	200 mg	14	0,0145 za 1 mg	40,58
Cyprofloksacyna	1000 mg	7	0,0007 za 1 mg	5,24
Filgrastym	0,5 mln IU	14	1,9784 za 1 mln IU	959,41*
Sole rehydratacyjne (Gastrolit®)	3 saszetki	7	0,4284 za saszetkę	9,00
Ondansetron	24 mg	5	0,5324 za 1 mg	63,89
Doksycyklina	950 mg	8,5	0,0050 za 1 mg	40,23
Hydrokortyzon	1 opakowanie	nie dotyczy	2,2771 za opakowanie	2,2771

\*Dla masy ciała 70 kg, zgodnie z danymi demograficznymi z badania EXTREME.

## 2.6.2 Koszty związane z prowadzonym leczeniem

### 2.6.2.1 Podanie leków

Model nie pozwala na różnicowanie kosztów podania leczenia pomiędzy lekami podawanymi w programie lekowym i tymi podawanymi poza nim, przez co przyjęto jednakowe koszty dla obu porównywanych grup. Brak możliwości rozdzielenia kosztów nie powinien mieć wpływu na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej cetuksymabu podawanego wraz z chemioterapią w populacji docelowej ze względu na minimalne różnice w wyocenie punktowej pomiędzy podaniami w ramach programu lekowego lub chemioterapii. Szczegółowe informacje dotyczące wyoceny punktowej podania leków w trybie chemioterapii przedstawiono poniżej.

Koszt podania leczenia szacowano w oparciu o załącznik 1e do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 56/2018/DGL, zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Udział pacjentów otrzymujących poszczególne świadczenia (oddzielnie dla hospitalizacji i podania w trybie ambulatoryjnym) przyjęto zgodnie z wynikami ankiety skierowanej do ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej (hospitalizacja; szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w rozdziale Aneks 5) lub jako średnią arytmetyczną (świadczenia w trybie ambulatoryjnym). W przypadku hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowaniem przyjęto wyocenie punktową dla 3 pierwszych dni, zakładając,

że choć są maksymalnie 4 dni hospitalizacji w czasie cyklu, prawdopodobnie nie następują one jeden po drugim. Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Wycena procedury związanej z podaniem leczenia.**

Opis procedury	Kod świadczenia	Udział pacjentów otrzymujących świadczenie*	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
<b>Analiza podstawowa</b>					
hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych / zakwaterowanie	5.08.05.0000171	85%	540,80	1,00 PLN	516,46 PLN
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku	5.08.05.0000175	15%	378,56		
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	5.08.05.0000172	50%	162,24		516,46 PLN
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5.08.05.0000173	50%	108,16		
<b>Analiza wrażliwości</b>					
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	85%	486,72	1,00 PLN	486,72 PLN
hospitalizacja w trybie jedno-dniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	15%	486,72		
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	100%	108,16		108,16 PLN

\*Udział pacjentów otrzymujących świadczenie w jednym z wymienionych trybów hospitalizacji ustalano w oparciu o informacje z ankiety skierowanej do ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej; w przypadku świadczeń ambulatoryjnych (w analizie podstawowej), założono średnią arytmetyczną. Przyjęte udziały w trybie hospitalizacji lub ambulatoryjnym sumują się w każdym przypadku do 100% (łącznie wynoszą 200%).

### 2.6.2.2 Diagnostyka (kwalifikacja i monitorowanie leczenia)

Przyjęto, że koszty jednostkowe monitorowania i kwalifikacji do leczenia są jednakowe dla obu porównywanych interwencji. Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia (wyróżnione w programie lekowym) zostały uwzględnione łącznie, jako diagnostyka w programie

lekowym, na wzór istniejącego programu lekowego B. 52. *Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie.* Ze względu na różnice w zakładanej częstotliwości monitorowania, stopniu zaawansowania choroby populacji, jakiej dotyczą oba programy oraz fakt, że w programie B. 52. koniecznym elementem leczenia jest radioterapia (co może wpływać na częstotliwość i sposób monitorowania leczenia), przyjęto, że nie jest możliwe proste przeniesienie kosztu z tego programu na wnioskowany, konieczne jest natomiast określenie kosztu poszczególnych składowych diagnostyki leczenia, tj. ambulatoryjnych konsultacji onkologicznych i badań obrazowych (TK i MRI).

#### **2.6.2.2.1 Konsultacje ze specjalistą w dziedzinie onkologii**

Koszt konsultacji ze specjalistą w dziedzinie onkologii szacowano w oparciu o załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 64/2018/DSOZ, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Udział świadczeń W11 i W12 w sumarycznych kosztach wizyt ambulatoryjnych ustalano w oparciu o informacje z ankiety skierowanej do ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej. Dodatkowo, biorąc pod uwagę badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego), uwzględniono wizytę kwalifikacyjną w postaci jednego świadczenia W13. Opierając się na założeniach przedstawionych w rozdziale 2.5.4.1. dotyczących liczby konsultacji onkologicznych (4 świadczenia w ciągu roku, w tym kwalifikacja do leczenia) oraz biorąc pod uwagę mediany czasu przeżycia do progresji (6,0 (95%CI 5,3; 7,1) miesięcy w grupie leczonej cetuksymabem i chemioterapią i 3,7 (95%CI 2,9; 5,5) miesięcy w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią) przyjęto, że świadczenie kwalifikacyjne W13 to 25% kosztów konsultacji onkologicznych ogółem, a 75% to świadczenia W11 i W12, a więc odpowiednio 45% i 30% kosztów konsultacji onkologicznych ogółem. Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 19.

**Tab. 19. Wycena konsultacji ze specjalistą w dziedzinie onkologii.**

<b>Opis procedury</b>	<b>Kod świadczenia</b>	<b>Udział danego świadczenia w kosztach</b>	<b>Wycena punktowa procedury</b>	<b>Wycena punktu (PLN)</b>	<b>Koszt (PLN)</b>
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	45%	33,00	1,00 PLN	64,60 PLN
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	30%	65,00		
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	5.30.00.0000013	25%	121,00		

#### **2.6.2.2.2 Badania obrazowe (TK i MRI)**

Koszt badań obrazowych szacowano w oparciu o załącznik 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 22/2018/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

#### 2.6.2.2.2.1 Tomografia komputerowa (TK)

Udział pacjentów otrzymujących poszczególne świadczenia przyjęto zgodnie z wynikami ankiety skierowanej do ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej jako średnią arytmetyczną podanych wartości (szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w rozdziale - Aneks 5). Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Wycena badań obrazowych - tomografia komputerowa (TK)

Opis procedury	Kod świadczenia	Udział danego świadczenia w kosztach	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
badanie dwóch lub więcej jokolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000096	2,5%	233,00	1,00 PLN	484,55 PLN
badanie dwóch lub więcej jokolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000073	97,5%	491,00		

#### 2.6.2.2.2.2 Rezonans magnetyczny (MRI)

Udział pacjentów otrzymujących poszczególne świadczenia przyjęto zgodnie z wynikami ankiety skierowanej do ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej jako średnią arytmetyczną podanych wartości (szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w rozdziale Aneks 5. Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Wycena badań obrazowych - rezonans magnetyczny (MRI).

Opis procedury	Kod świadczenia	Udział danego świadczenia w kosztach	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000078	30%	605,00	1,00 PLN	806,05 PLN
MR badanie jednej okolicy anatomicznej inne niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000079	5%	746,00		

---

\* Ankieta powstawała w czasie obowiązywania wcześniejszej listy świadczeń dla rezonansu magnetycznego (MRI). Odpowiedzi ekspertów dotyczące udziału świadczeń: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym i bez oraz badanie szyi ze wzmocnieniem kontrastowym i bez zsumowano w jedno świadczenie: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym (poza badaniem jednego odcinka kręgosłupa lub stawów krzyżowo biodrowych).



Opis procedury	Kod świadczenia	Udział danego świadczenia w kosztach	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000102	15%	685,00		
MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000103	50%	969,00		

### 2.6.3 Koszty leczenia po stwierdzeniu progresji choroby

Elementy leczenia po progresji choroby odpowiadają tym, jakie obserwowano w badaniu EXTREME i składają się na niechemioterapia paliatywna, monitorowanie stanu pacjenta (konsultacje onkologiczne oraz badania obrazowe), radioterapia i operacje chirurgiczne. Dodatkowo uwzględniono koszty hospicjum. Koszty jednostkowe podania leków, konsultacji onkologicznych i badań obrazowych opisano odpowiednio w rozdziałach 2.6.2.1., 2.6.2.2.1 i 2.6.2.2.2. Pozostałe koszty przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 2.6.3.1 Koszt radioterapii

Koszt radioterapii szacowano w oparciu o 1d do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Udział pacjentów otrzymujących poszczególne świadczenia przyjęto zgodnie z wynikami ankiety skierowanej do ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej jako średnią arytmetyczną podanych wartości (szczegółowe wyniki ankiety przedstawiono w rozdziale Aneks 5). Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 22.

**Tab. 22. Wycena kosztów leczenia po stwierdzeniu progresji - radioterapia.**

Opis procedury	Kod świadczenia	Udział danego świadczenia w kosztach	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
Teleradioterapia paliatywna	5.07.01.0000021	63%	2812,0	1,00 PLN	6381,40 PLN
Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	5.07.01.0000012	8%	17252,0		
Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	5.07.01.0000023	23%	12168,0		
Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	5.07.01.0000022	8%	7896,0		

### 2.6.3.2 Koszt operacji chirurgicznych

Koszt leczenia chirurgicznego szacowano w oparciu o wartości hospitalizacji z katalogu C katalogu JGP *Choroby twarzy, jamy ustnej, gardła, krtani, nosa i uszu*. Wybór grup JGP przeprowadzono w oparciu o wymienienie w statystyce z 2016 r. kodu ICD-10 dotyczącego nowotworów głowy i szyi zgodnie z wnioskowanym programem lekowym. Tylko osoby dorosłe (ChPL) mogą być leczone cetuksymabem, w związku z czym w oszacowaniach pominięto grupy pediatryczne. Ostateczny koszt przyjęto koszt hospitalizacji dla grupy limitowej C01. Przyjętą wartość przedstawiono w Tab. 23.

**Tab. 23. Wycena kosztów leczenia po stwierdzeniu progresji - operacje chirurgiczne.**

Nr grupy JGP	Opis	Średnia wartość hospitalizacji (zł)
C01	Rozległe operacje nowotworów jamy ustnej, gardła i krtani z rekonstrukcją	27 182,15 PLN

### 2.6.3.3 Koszt hospicjum

Biorąc pod uwagę, że prawie 70% pacjentów po stwierdzeniu progresji nie otrzymuje żadnych świadczeń (jednorazowo pacjenci w stanie progresji mogą być poddani radioterapii paliatywnej lub operacjom chirurgicznym) przyjęto, że poddawani są oni opiece hospicyjnej. Na podstawie informacji zawartych w załączniku IV.7.1 do sprawozdania NFZ za IV kwartał 2017 roku ustalono udział pacjentów objętych leczeniem w hospicjum stacjonarnym względem pacjentów, którym świadczenia udzielane są w ramach hospicjum domowego - patrz Tab. 24.

**Tab. 24. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne - udział pacjentów objętych świadczeniami.**

Zakres świadczeń	Nazwa	Liczba osobodni	Udział pacjentów objętych świadczeniem
15.2180.027.04 świadczenia w hospicjum domowym	Hospicjum domowe	2 565 554	74%
15.4180.021.04 świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	Hospicjum stacjonarne	898 053	26%

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSOZ, zmieniającego w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju *opieka paliatywna i hospicyjna*. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią arytmetyczną świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Ostateczną wycenę punktową hospicjum obliczono uwzględniając udziały pacjentów korzystających z obu form hospicjum. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości

z każdego województwa za 2017 r.; szczegółowe informacje zestawiono w aneksie 6). Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 25.

**Tab. 25. Wycena kosztów leczenia po stwierdzeniu progresji - hospicjum.**

Nazwa i kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawczego	Kod świadczenia sprawozdawczego	Taryfa (wycena punktowa procedury)
świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1
świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1
	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,8
Średnia wycena punktowa dla świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym			7,95
Wycena punktu (PLN)	świadczenia w hospicjum domowym		53,64
	świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym		56,19
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum			155,56 zł

## 2.6.4 Leczenie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane wyróżnione w modelu, wraz z częstością występowania, przedstawiono w rozdziale 2.3.2 analizy. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badania ankietowego, dzięki czemu możliwe było odzwierciedlenie polskiej praktyki klinicznej w modelu.

Odpowiedzi eksperta klinicznego pozwoliły określić udziały pacjentów poddawanych hospitalizacji oraz czas trwania hospitalizacji. Założono, że wszyscy pacjenci, także hospitalizowani, otrzymują świadczenia w ambulatorium (tzn. suma kosztów dla pacjentów hospitalizowanych obejmuje koszty związane z hospitalizacją, dodatkowymi świadczeniami i w ramach hospitalizacji oraz świadczeniami ambulatoryjnymi). Zdarzeniom niepożądanym 2. stopnia przypisano koszty opieki ambulatoryjnej opisanej dla danego zdarzenia w stopniu 3. (założono, że nie ma hospitalizacji w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 2. stopnia).

**Tab. 26. Udział pacjentów hospitalizowanych z powodu zdarzeń niepożądanych i typowy czas trwania hospitalizacji.**

Zdarzenie niepożądane	Udział hospitalizowanych	Typowy czas trwania hospitalizacji [dni]
Anemia 3. stopnia	20%	2
Anemia 4. stopnia	70%	2
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 3. stopnia)	50%	4
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 4. stopnia)	70%	4
Trombocytopenia 3. stopnia	1%	4
Trombocytopenia 4. stopnia	5%	4
M/S/D* 2. stopnia	0%	0
M/S/D* 3. stopnia	5%	7
M/S/D* 4. stopnia	30%	7
Nudności i wymioty 2. stopnia	0%	0
Nudności i wymioty 3. stopnia	2%	5
Nudności i wymioty 4. stopnia	30%	5
Gorączka (pyrexia) 3. lub 4. stopnia	90%	7
Wysypka/rumień 3. lub 4. stopnia	20%	4

W każdym przypadku koszt hospitalizacji oszacowano w oparciu o wycenę procedur NFZ nr 5.08.05.0000013 i 5.08.05.0000014 (Leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia). Zgodnie z załącznikiem 1j do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 56/2018/DGL, zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne świadczenia te sumowane są z hospitalizacją związaną z podaniem leczenia, tj. procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (oszacowanie kosztów podania leczenia przedstawiono w rozdziale 2.6.2.1), przy czym założono, że zdarzenia niepożądane nie generują dodatkowych kosztów wynikających z hospitalizacji onkologicznej związanej z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowaniem (tzn. założono, że zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji występują tylko podczas hospitalizacji związanej z podaniem leczenia) a ewentualny dłuższy pobyt w szpitalu rozliczany jest tylko przez świadczenia 5.08.05.0000013 lub 5.08.05.0000014<sup>1</sup>). Przyjęte wartości zestawiono w tabelach w rozdziałach dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

#### 2.6.4.1 Anemia

Zgodnie z opinią klinicysty, wystąpienie anemii wymaga hospitalizacji u 20% oraz 70% chorych, odpowiednio dla 3. i 4. stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem anemii szacowano zgodnie z bazową wyceną hospitalizacji przedstawioną na początku rozdziału (2.6.4), tj. przez sumowanie hospitalizacji onkologicznej związanej z

<sup>1</sup> Założenie takie stanowi zapewne uproszczenie rzeczywistego rozliczania kosztów, jednak w opinii analityków nie ma wpływu na wnioskowanie (koszt ten pominięto biorąc pod uwagę niewielkie udziały pacjentów hospitalizowanych w związku ze zdarzeniami niepożądanymi w ogóle analizowanej populacji, a także niepewność związaną z czasem hospitalizacji).

podaniem leczenia (uwzględnione tylko przy podaniu). Czas hospitalizacji (2 dni w każdym analizowanym stopniu nasilenia) przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego (Tab. 26.).

Ponadto, wszyscy chorzy z anemią w 3. i 4. stopniu nasilenia wymagający hospitalizacji, mają wykonywane przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Koszt takiego przetoczenia oparto na wycenie procedury NFZ nr 5.53.01.0000940. Zgodnie z załącznikiem załącznik 1c do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 14/2018/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, procedurę tę wyceniono na 180,00 PLN. Biorąc pod uwagę odsetki pacjentów hospitalizowanych podane przez eksperta klinicznego, oszacowane koszty anemii przedstawiono w Tab. 27.

**Tab. 27. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia.**

Opis procedury	Kod świadczenia lub produktu	Stopień nasilenia zdarzenia	Liczba jednostek	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	5.08.05.0000013 5.08.05.0000014	3. i 4.	2 (liczba dni)	54,08	1,00 PLN	108,16 PLN
przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	5.53.01.0000940	3.	2	180,00		360,00 PLN
		4.	4			720,00 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu anemii w 3. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (20%)						93,63 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu anemii w 4. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (70%)						579,71 PLN

Ponadto, u wszystkich chorych (100%) z anemią w 3. i 4. stopniu nasilenia, bez względu na to, czy wymagają hospitalizacji czy nie, wykonuje się morfologię krwi po 7 dniach. Koszt wykonania morfologii szacowano w oparciu o załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 64/2018/DSOZ, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Morfologia krwi jest świadczeniem z listy W1, w związku z czym przyjęto koszt świadczenia W11. Oszacowanie kosztów przedstawiono w Tab. 28.

**Tab. 28. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia - morfologia krwi.**

Opis procedury	Kod świadczenia	Udział pacjentów korzystających ze świadczenia	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	100%	33,00	1,00 PLN	33,00 PLN

### 2.6.4.2 Neutropenia (gorączka neutropeniczna)

Zgodnie z opinią klinicysty, wystąpienie neutropenii (gorączki neutropenicznej) wymaga hospitalizacji w przypadku 50% oraz 70% chorych, odpowiednio dla 3. i 4. stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii (gorączki neutropenicznej) szacowano zgodnie z bazową wyceną hospitalizacji przedstawioną na początku rozdziału (2.6.4), tj. przez sumowanie hospitalizacji onkologicznej związanej z podaniem leczenia (uwzględnione tylko przy podaniu) i leczenia powikłań 3. i 4. stopnia. Czas hospitalizacji (4 dni w każdym analizowanym stopniu nasilenia) przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego (Tab. 26.). Oszacowanie kosztów przedstawiono w Tab. 29.

**Tab. 29. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia.**

Opis procedury	Kod świadczenia lub produktu	Stopień nasilenia zdarzenia	Liczba jednostek	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	5.08.05.0000013 5.08.05.0000014	3. i 4.	4 (liczba dni)	54,08	1,00 PLN	216,32 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (50%)						108,16 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 4. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (70%)						151,42 PLN

U wszystkich chorych (100%) z neutropenią (gorączką neutropeniczną) w 3. i 4. stopniu nasilenia, bez względu na to, czy wymagają hospitalizacji czy nie, wykonuje się również morfologię krwi po 7 dniach. Koszt wykonania morfologii szacowano o załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 64/2018/DSOZ, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Morfologia krwi jest świadczeniem z listy W1, w związku z czym przyjęto koszt świadczenia W11. Założono, że morfologia jest wykonywana tylko raz. Oszacowanie kosztów przedstawiono w Tab. 30.

**Tab. 30. Koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia - morfologia krwi.**

Opis procedury	Kod świadczenia	Udział pacjentów korzystających ze świadczenia	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	100%	33,00	1,00 PLN	33,00 PLN

Dodatkowo, u wszystkich chorych (100%) z neutropenią (gorączką neutropeniczną) w 3. i 4. stopniu nasilenia, bez względu na to, czy wymagają hospitalizacji czy nie, założono na podstawie wyników ankiet konieczność podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (filgrastymu), a u połowy chorych (50%) także antybiotyków (cyprofloksacyny) i leków przeciwgrzybiczych (flukonazdu). Koszty jednostkowe oraz

założone dawkowanie przedstawiono w rozdziale 2.6.1.2. Koszty leków podawanych z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia zestawiono w Tab. 31.

**Tab. 31. Koszt leków podawanych z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia.**

Leczenie zgodnie z wynikami ankiety	Koszt terapii (PLN)	Udział pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt terapii z uwzględnieniem udziału leczonych pacjentów (PLN)
filgrastym 0,5 mln/U/kg m.c./dobę do powrotu wartości prawidłowych	969,41 PLN	100%	969,41 PLN
leczenie przeciwwgrzybicze (flukonazol)	40,58 PLN	50%	20,29 PLN
antybiotykoterapia (cypfloksacyna)	5,24 PLN	50%	2,62 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków podawanych z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. stopniu nasilenia			992,32 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków podawanych z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 4. stopniu nasilenia			992,32 PLN

Ostatecznie, koszt ambulatoryjnego leczenia działań niepożądanych związanych z neutropenią (gorączką neutropeniczną) w 3. i 4. stopniu nasilenia oszacowano na 1025,32 PLN (Tab. 32).

**Tab. 32. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia morfologia krwi i koszty leków.**

Stopień nasilenia zdarzenia	Opis procedury	Koszt składowych leczenia (PLN)	Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego
3. i 4.	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00 PLN	1025,32 PLN
	Oszacowany koszt całkowity leków podawanych z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia	992,32 PLN	

### 2.6.4.3 Trombocytopenia

Zgodnie z opinią klinicysty, wystąpienie trombocytopenii wymaga hospitalizacji u 1% oraz 5% chorych, odpowiednio dla 3. i 4. stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem trombocytopenii szacowano zgodnie z bazową wyceną hospitalizacji przedstawioną na początku rozdziału (2.6.4), tj. przez sumowanie hospitalizacji onkologicznej związanej z podaniem leczenia (uwzględnione tylko przy podaniu). Czas hospitalizacji (4 dni w każdym analizowanym stopniu nasilenia) przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego (Tab. 26.).

Ponadto, wszyscy chorzy z trombocytopenią w 3. i 4. stopniu nasilenia wymagający hospitalizacji, mają wykonywane przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego

koncentratu krwinek płytkowych z aferezy. Koszt takiego przetoczenia oparto na wycenie procedury NFZ 5.53.01.0001515. Zgodnie z załącznikiem 1c do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 14/2018/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, procedurę tę wyceniono na 1111,00 PLN. Oszacowanie kosztów przedstawiono w Tab. 33.

**Tab. 33. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu trombocytopenii w 3. i 4. stopniu nasilenia.**

Opis procedury	Kod świadczenia lub produktu	Stopień nasilenia zdarzenia	Liczba jednostek	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	5.08.05.0000013 5.08.05.0000014	3. i 4.	4 (liczba dni)	54,08	1,00 PLN	216,32 PLN
przetoczenie koncentratu / ubogoleukocyta mego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	5.53.01.0000942	3. i 4.	1	1111,00 (za dawkę terapeutyczną)		1111,00 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu trombocytopenii w 3. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (1%)						13,27 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu trombocytopenii w 4. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (5%)						66,37 PLN

Ponadto, u wszystkich chorych z trombocytopenią w 3. i 4. stopniu nasilenia, bez względu na to, czy wymagają hospitalizacji czy nie, wykonuje się morfologię krwi po 7 dniach. Koszt wykonania morfologii szacowano o załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 64/2018/DSOZ, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Morfologia krwi jest świadczeniem z listy W1, w związku z czym przyjęto koszt świadczenia W11. Założono, że morfologia jest wykonywana tylko raz. Oszacowanie kosztów przedstawiono w Tab. 34.

**Tab. 34. Koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu trombocytopenii w 3. i 4. stopniu nasilenia - morfologia krwi.**

Opis procedury	Kod świadczenia	Udział pacjentów korzystających ze świadczenia	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	100%	33,00	1,00 PLN	33,00 PLN

#### 2.6.4.4 MSD

Zgodnie z opinią klinicysty, wystąpienie zespołu objawów M/S/D (mucositis/stomatitis/dysfagia) wymaga hospitalizacji u 5% oraz 30% chorych, odpowiednio



dla 3. i 4. stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem M/S/D szacowano zgodnie z bazową wyceną hospitalizacji przedstawioną na początku rozdziału (2.6.4), tj. przez sumowanie hospitalizacji onkologicznej związanej z podaniem leczenia (uwzględnione tylko przy podaniu) i leczenia powikłań 3. i 4. stopnia. Czas hospitalizacji (7 dni zarówno w 3., jak i 4. stopniu nasilenia zdarzenia) przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego (Tab. 26.). Założono, że pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi 2. stopnia nie są hospitalizowani. Oszacowanie kosztów przedstawiono w Tab. 35.

**Tab. 35. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu M/S/D w 3. i 4. stopniu nasilenia.**

Opis procedury	Kod świadczenia lub produktu	Stopień nasilenia zdarzenia	Liczba jednostek	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	5.08.05.0000013 5.08.05.0000014	3. i 4.	7 (liczba dni)	54,08	1,00 PLN	378,56 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu M/S/D w 3. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (5%)						18,93 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu M/S/D w 4. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (30%)						113,57 PLN

Dodatkowo, u połowy chorych (50%) z M/S/D w 2., 3. i 4. stopniu nasilenia, bez względu na to, czy wymagają hospitalizacji czy nie, na podstawie wyników ankiet założono konieczność podawania antybiotyków (cyprofloksacyny) i leków przeciwgrzybiczych (flukonazolu). Koszty jednostkowe oraz założone dawkowanie przedstawiono w rozdziale 2.6.1.2. Koszty leków podawanych z powodu M/S/D w 2., 3. i 4. stopniu nasilenia zestawiono w Tab. 36.

**Tab. 36. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu M/S/D w 2., 3. i 4. stopniu nasilenia - koszty leków.**

Leczenie zgodnie z wynikami ankiety	Koszt terapii (PLN)	Udział pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt terapii z uwzględnieniem udziału leczonych pacjentów (PLN)
leczenie przeciwgrzybicze (flukonazol)	40,58 PLN	50%	20,29 PLN
antybiotykoterapia (cyprofloksacyna)	5,24 PLN	50%	2,62 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków podawanych z powodu M/S/D w 2. stopniu nasilenia			22,91 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków podawanych z powodu M/S/D w 3. stopniu nasilenia			22,91 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków podawanych z powodu M/S/D w 4. stopniu nasilenia			22,91 PLN

#### 2.6.4.5 Nudności i wymioty

Zgodnie z opinią klinicysty, wystąpienie nudności i wymiotów wymaga hospitalizacji u 2% oraz 30% chorych, odpowiednio dla 3. i 4. stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem nudności i wymiotów szacowano zgodnie z bazową wyceną

hospitalizacji przedstawioną na początku rozdziału (2.6.4), tj. przez sumowanie hospitalizacji onkologicznej związanej z podaniem leczenia (uwzględnione tylko przy podaniu) i leczenia powikłań 3. i 4. stopnia. Czas hospitalizacji (5 dni zarówno w 3., jak i 4. stopniu nasilenia zdarzenia) przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego (Tab. 26.). Założono, że pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi 2. stopnia nie są hospitalizowani. Oszacowanie kosztów przedstawiono w Tab. 37.

**Tab. 37. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu nudności i wymiotów w 3. i 4. stopniu nasilenia.**

Opis procedury	Kod świadczenia lub produktu	Stopień nasilenia zdarzenia	Liczba jednostek	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	5.08.05.0000013 5.08.05.0000014	3. i 4.	5 (liczba dni)	54,08	1,00 PLN	270,40 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu nudności i wymiotów w 3. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (2%)						5,41 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu nudności i wymiotów w 4. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (30%)						81,12 PLN

Dodatkowo, u wszystkich pacjentów (100%) z nudnościami i wymiotami w 2., 3. i 4. stopniu nasilenia, bez względu na to, czy wymagają hospitalizacji czy nie, na podstawie wyników ankiet założono konieczność podawania leków przeciwwymiotnych i nawodnienia. Koszty jednostkowe oraz założone dawkowanie przedstawiono w rozdziale 2.6.1.2. Koszty leków podawanych z powodu nudności i wymiotów w 2., 3. i 4. stopniu nasilenia zestawiono w Tab. 38.

**Tab. 38. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu nudności i wymiotów w 2., 3. i 4. stopniu nasilenia - koszty leków.**

Leczenie zgodnie z wynikami ankiety	Koszt terapii (PLN)	Udział pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt terapii z uwzględnieniem udziału leczonych pacjentów (PLN)
leczenie przeciwwymiotne (ondansetron)	63,89 PLN	100%	63,89 PLN
nawodnienie (sole rehydratacyjne)	9,00 PLN	100%	9,00 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków w podawanych z powodu nudności i wymiotów w 2. stopniu nasilenia			72,88 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków w podawanych z powodu nudności i wymiotów w 3. stopniu nasilenia			72,88 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków w podawanych z powodu nudności i wymiotów w 4. stopniu nasilenia			72,88 PLN

#### 2.6.4.6 Gorączka

Zgodnie z opinią klinicysty, wystąpienie gorączki wymaga hospitalizacji u 90% chorych dla 3. lub 4. stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem gorączki szacowano zgodnie z bazową wyceną hospitalizacji przedstawioną na początku rozdziału

(2.6.4), tj. przez sumowanie hospitalizacji onkologicznej związanej z podaniem leczenia (uwzględnione tylko przy podaniu) i leczenia powikłań 3. i 4. stopnia. Czas hospitalizacji (7 dni) przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego (Tab. 26.). Oszacowanie kosztów przedstawiono w Tab. 39.

**Tab. 39. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu gorączki w 3. lub 4. stopniu nasilenia.**

Opis procedury	Kod świadczenia lub produktu	Stopień nasilenia zdarzenia	Liczba jednostek	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	5.08.05.0000013 5.08.05.0000014	3. i 4.	7 (liczba dni)	54,08	1,00 PLN	378,56 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu gorączki w 3. lub 4. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów w hospitalizowanych (90%)						340,70 PLN

Dodatkowo, u wszystkich chorych (100%) z gorączką w 3. lub 4. stopniu nasilenia, bez względu na to, czy wymagają hospitalizacji czy nie, na podstawie wyników ankiet założono konieczność podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (filgrastymu), antybiotyków (cyprofloksacyny) i leków przeciwgrzybiczych (flukonazolu). Koszty jednostkowe oraz założone dawkowanie przedstawiono w rozdziale 2.6.1.2. Koszty leków podawanych z powodu gorączki w 3. lub 4. stopniu nasilenia zestawiono w Tab. 40.

**Tab. 40. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu gorączki w 3. lub 4. stopniu nasilenia - koszty leków.**

Leczenie zgodnie z wynikami ankiety	Koszt terapii (PLN)	Udział pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt terapii z uwzględnieniem udziału leczonych pacjentów (PLN)
filgrastym 0,5 mln/U/kg m.c./dobę do powrotu wartości prawidłowych	969,41 PLN	100%	969,41 PLN
leczenie przeciwgrzybicze (flukonazol)	40,58 PLN	100%	40,58 PLN
antybiotykoterapia (cyprofloksacyna)	5,24 PLN	100%	5,24 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków w podawanych z powodu gorączki ( <i>pyrexia</i> ) w 3. lub 4. stopniu nasilenia			1 015,23 PLN

#### 2.6.4.7 Wysypka/rumień

Zgodnie z opinią klinicysty, wystąpienie wysypki/rumienia wymaga hospitalizacji u 20% chorych dla 3. lub 4. stopnia nasilenia zdarzenia. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem wysypki/rumienia szacowano zgodnie z bazową wyceną hospitalizacji przedstawioną na początku rozdziału (2.6.4), tj. przez sumowanie hospitalizacji onkologicznej związanej z podaniem leczenia (uwzględnione tylko przy podaniu) i leczenia powikłań 3. i 4. stopnia. Czas hospitalizacji (4 dni) przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego (Tab. 26.). Oszacowanie kosztów przedstawiono w Tab. 41.

**Tab. 41. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu wysypki/rumienia w 3. lub 4. stopniu nasilenia.**

Opis procedury	Kod świadczenia lub produktu	Stopień nasilenia zdarzenia	Liczba jednostek	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
leczenie powikłań 3. i 4. stopnia po chemioterapii	5.08.05.0000013 5.08.05.0000014	3. i 4.	4 (liczba dni)	54,08	1,00 PLN	216,32 PLN
Oszacowany koszt całkowity hospitalizacji z powodu wysypki/rumienia w 3. lub 4. stopniu nasilenia, uwzględniający udział pacjentów hospitalizowanych (20%)						43,26 PLN

Dodatkowo, u wszystkich chorych (100%) z wysypką/rumieniem w 3. lub 4. stopniu nasilenia, bez względu na to, czy wymagają hospitalizacji czy nie, założono na podstawie wyników ankiet konieczność podawania antybiotyków (doksycyliny) i leczenia miejscowego (hydrokortyzonu). Koszty jednostkowe oraz założone dawkowanie przedstawiono w rozdziale 2.6.1.2. Koszty leków podawanych z powodu wysypki/rumienia w 3. lub 4. stopniu nasilenia zestawiono w Tab. 42.

**Tab. 42. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu wysypki/rumienia w 3. lub 4. stopniu nasilenia - koszty leków.**

Leczenie zgodnie z wynikami ankiety	Koszt terapii (PLN)	Udział pacjentów korzystających ze świadczenia	Koszt terapii z uwzględnieniem udziału leczonych pacjentów (PLN)
antybiotykoterapia (doksycyklina)	40,23 PLN	100%	40,23 PLN
leczenie miejscowe (hydrokortyzon)	2,28 PLN	100%	2,28 PLN
Oszacowany koszt całkowity leków podawanych z powodu wysypki/rumienia w 3. lub 4. stopniu nasilenia			42,51 PLN

#### 2.6.4.8 Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przyjętych w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości przedstawiono w Tab. 43.

**Tab. 43. Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przyjętych w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości.**

Zdarzenie niepożądane	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
		Koszty minimalne: koszt mniejszy o 25%	Koszty maksymalne: koszt większy o 25%
Anemia 3. stopnia	126,63 PLN	94,97 PLN	158,29 PLN
Anemia 4. stopnia	612,71 PLN	459,53 PLN	765,89 PLN
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 3. stopnia)	1133,48 PLN	850,11 PLN	1416,85 PLN
Neutropenia (gorączka neutropeniczna 4. stopnia)	1176,75 PLN	882,56 PLN	1470,93 PLN

Zdarzenie niepożądane	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
		Koszty minimalne: koszt mniejszy o 25%	Koszty maksymalne: koszt większy o 25%
Trombocytopenia 3. stopnia	46,27 PLN	34,70 PLN	57,84 PLN
Trombocytopenia 4. stopnia	99,37 PLN	74,52 PLN	124,21 PLN
M/S/D* 2. stopnia	22,91 PLN	17,18 PLN	28,64 PLN
M/S/D* 3. stopnia	41,84 PLN	31,38 PLN	52,30 PLN
M/S/D* 4. stopnia	136,48 PLN	102,36 PLN	170,60 PLN
Nudności i wymioty 2. stopnia	72,88 PLN	54,66 PLN	91,11 PLN
Nudności i wymioty 3. stopnia	78,29 PLN	58,72 PLN	97,87 PLN
Nudności i wymioty 4. stopnia	154,00 PLN	115,50 PLN	192,51 PLN
Go rączka ( <i>pyrexia</i> ) 3. lub 4. stopnia	1 355,94 PLN	1 016,95 PLN	1 694,92 PLN
Wysypka/rumień 3. lub 4. stopnia	85,77 PLN	64,33 PLN	107,21 PLN

## 2.7 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu, omówiono szczegółowo w rozdziale Aneks 3.

## 2.8 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia i wartości parametrów.

### 2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Dla niepewnych parametrów określono zakresy, w ramach których oczekuje się prawdziwej wartości - zakresy te wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 44.

Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- parametry skuteczności klinicznej (parametry krzywych Weibull'a dla OS i PFS),
- profil bezpieczeństwa (udział pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych),
- przyjęte wartości użyteczności,

- możliwość podania cetuksymabu po progresji,
- dostosowanie zużycia cetuksymabu do tego obserwowanego w badaniu EXTREME,
- zużycie zasobów związane z podaniem leków,
- koszty podania leków,
- koszt hospicjum,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- dyskontowanie (wg zaleceń AOTMiT).

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku scenariusza podstawowego.

**Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.**

Scenariusz	Parametr	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
1A	Skuteczność kliniczna	parametry krzywych OS i PFS w grupie cetuksymab + chemioterapia i grupie chemioterapii: wartości maksymalne - patrz Tab. 3	wartości i ich SE dla wyników z badania EXTREME uzyskanych w populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu
1B		parametry krzywych OS i PFS w grupie cetuksymab + chemioterapia i grupie chemioterapii: wartości minimalne - patrz Tab. 3	
2A	Profil bezpieczeństwa	Udział pacjentów doświadczających AE w grupie cetuksymab + chemioterapia i w grupie chemioterapia: wartości minimalne	95% CI dla obserwacji z badania EXTREME (całej populacji biorącej udział w badaniu) Wartości zestawiono w Tab. 4.
2B		Udział pacjentów doświadczających AE w grupie cetuksymab + chemioterapia i w grupie chemioterapia: wartości maksymalne	
3A	Wartości użyteczności	Wartości minimalne Choroba stabilna /odpowieść: 0,35 Progresja: 0,11	95% CI przedział ufności dla wartości podstawowych opisanych w rozdziale 2.4
3B		Wartości maksymalne Choroba stabilna /odpowieść: 0,99 Progresja: 0,93	
3C		Zróźnicowanie wartości użyteczności pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab + chemioterapię a grupą otrzymującą wyłącznie chemioterapię Choroba stabilna /odpowieść: w grupie CET+PLA+5-FU 0,69 w grupie PLA+5-FU 0,65	Wartości uwzględniające zmiany użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Scenariusz	Parametr	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
		Progresja: 0,52	
4	Podanie cetuksymabu po progresji	Udział pacjentów przyjmujących cetuksymab po progresji: w grupie cetuksymab + chemioterapia: 1,5% w grupie chemioterapia: 3,7%	Obserwacje z badania EXTREME
5	Zużycie cetuksymabu	Wartość „No” w komórce C27 arkusza „Resource use and cost”	Brak uwzględnienia realnego zużycia, obserwowanego w badaniu EXTREME i przyjęcie wartości wynikających wprost z założeń modelu
6	Zużycie zasobów związane z podaniem leków	Średnie zużycie podane przez ekspertów klinicznych w ankiecie	Wartości zestawiono w Tab. 10.
7	Koszty podania leków	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003) przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	Wycena punktowa procedur zgodnie z wyceną w programach lekowych
8	Koszt hospicjum	Liczba osobodni w hospicjum: 0	Brak uwzględnienia tego parametru w oryginalnym modelu wnioskodawcy, brak możliwości ograniczenia zużycia kosztów do jednego cyklu
9A	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty o 25% niższe od tych określonych w rozdziale 2.6.4	W związku z dużą niepewnością oszacowania kosztów przyjęto sze roki, 25% zakres zmienności. Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 43.
9B		Koszty o 25% wyższe od tych określonych w rozdziale 2.6.4	
10	Dyskontowanie	Stopa dyskontowania kosztów: 0% Stopa dyskontowania efektów zdrowotnych: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016

Scenariusz	Parametr	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
11	Powierzchnia ciała	1,83m <sup>2</sup>	Powierzchnia ciała określona przez NICE na bazie ankiet z 3 brytyjskich centrów onkologicznych [NICE 2008]

## 2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/IQJR).

W analizie przyjęto rozkład normalny dla zlogarytmowanych parametrów krzywych Weibulla, rozkład beta dla zdarzeń niepożądanych i wartości użyteczności oraz rozkład gamma dla danych kosztowych. Nie testowano cen leków i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

## 2.9 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymano oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,
3. analizowano kierunek zmian w kolejnych scenariuszach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono inny model dotyczący podobnej, choć szerszej niż wnioskowana populacji (pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi



w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami) (Hannouf 2012). Przeprowadzono analizę konwergencji, poprzez porównanie najważniejszego parametru wynikowego, tj. ICUR, który w alternatywnym modelu oszacowano na 386 000 CAD/QALY. Z uwagi na fakt, że nie dysponowano zaimplementowaną wersją alternatywnego modelu, nie podstawiano do tego modelu polskich danych kosztowych.

Model wykorzystany w niniejszej analizie był także przedmiotem oceny NICE [NICE 2008, NICE 2017]. Choć wysunięto szereg zastrzeżeń, w większości dotyczyły one parametrów, które zostały poprawione (przyjęcie jednakowych wartości użyteczności bez względu na leczenie), nadawały konserwatywny charakter analizie (brak korekty połowy cyklu, brak uwzględnienia zmian wartości użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi przy zrównaniu wartości użyteczności bez względu na leczenie, brak uwzględnienia analogicznej korekty zużycia do tej w przypadku cetuksymabu), których wpływ był niewielki (metoda dyskontowania, wątpliwości co do częstości zdarzeń niepożądanych, udział pacjentów otrzymujących karboplatynę) lub nieistotny z punktu widzenia oceny w Polsce (nieaktualne koszty jednostkowe).

## 3 Wyniki

Model operuje na cenach cetuksymabu dla opakowania 20 ml. Cena progowa dla opakowania 100 ml powstaje przez przemnożenie ceny progowej dla opakowania 20 ml przez 5 (model operuje na cenie 1 mg cetuksymabu, mnożnik 5 wynika ze stosunku pojemności opakowań).

### 3.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 45. przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest droższe od leczenia wyłącznie chemioterapią opartą na platynie o 117 190,48 PLN w przypadku analizy bez RSS i ██████████ przy uwzględnieniu RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,254 oraz przyrostem LYG o 0,409.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na poziomie 461 854 PLN/QALY w przypadku analizy bez RSS i ██████████ PLN/QALY przy uwzględnieniu RSS.

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na poziomie 286 362 PLN/LYG w przypadku analizy bez RSS i ██████████ PLN/LYG przy uwzględnieniu RSS.

Cena zbytu netto cetuksymabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (139 953 PLN/QALY), wynosi ██████████ dla opakowania 20 ml i ██████████ dla opakowania 100 ml.

Tab. 45. Wyniki analizy podstawowej.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	152 647,86 PLN	35 457,38 PLN	117 190,48 PLN
Koszt cetuksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			286 362 PLN
ICUR			461 854 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Peispektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 457,38 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

## 3.2 Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości

### 3.2.1 Scenariusz 1A

Tab. 46. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 1A - parametry krzywych OS i PFS: wartości maksymalne.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,649	1,226	0,423
Efekty (QALY)	0,982	0,714	0,269
Peispektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	181 766,82 PLN	47 432,90 PLN	134 333,93 PLN
Koszt ceftaksymabu	121 559,04 PLN	0,00 PLN	121 559,04 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 658,41 PLN	4 469,32 PLN	189,09 PLN
Koszty podania leków	17 870,98 PLN	10 799,48 PLN	7 071,50 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	37 304,78 PLN	31 775,05 PLN	5 529,73 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			317 729 PLN
ICUR			499 769 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		47 432,90 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 658,41 PLN	4 469,32 PLN	189,09 PLN
Koszty podania leków	17 870,98 PLN	10 799,48 PLN	7 071,50 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	37 304,78 PLN	31 775,05 PLN	5 529,73 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.2 Scenariusz 1B

Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 1B - parametry krzywych OS i PFS: wartości minimalne.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	0,989	0,612	0,377
Efekty (QALY)	0,598	0,367	0,230
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	130 784,51 PLN	27 904,24 PLN	102 880,27 PLN
Koszt ceftaksymabu	89 795,10 PLN	0,00 PLN	89 795,10 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 451,69 PLN	4 140,96 PLN	310,73 PLN
Koszty podania leków	15 371,99 PLN	9 775,09 PLN	5 596,90 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	20 792,12 PLN	13 599,14 PLN	7 192,98 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			273 246 PLN
ICUR			446 579 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		27 904,24 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 451,69 PLN	4 140,96 PLN	310,73 PLN
Koszty podania leków	15 371,99 PLN	9 775,09 PLN	5 596,90 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	20 792,12 PLN	13 599,14 PLN	7 192,98 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.3 Scenariusz 2A

Tab. 48. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 2A: udział pacjentów doświadczających AE: wartości minimalne.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	152 523,62 PLN	35 315,52 PLN	117 208,10 PLN
Koszt ceftaksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	249,37 PLN	247,18 PLN	2,19 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			286 405 PLN
ICUR			461 924 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 315,52 PLN	
Koszt cetuksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	249,37 PLN	247,18 PLN	2,19 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.4 Scenariusz 2B

Tab. 49. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 2B: udział pacjentów doświadczających AE: wartości maksymalne.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	152 772,56 PLN	35 606,58 PLN	117 165,98 PLN
Koszt cetuksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	498,31 PLN	538,24 PLN	-39,93 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			286 302 PLN
ICUR			461 758 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 606,58 PLN	
Koszt cektuksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	498,31 PLN	538,24 PLN	-39,93 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.5 Scenariusz 3A

Tab. 50. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 3A: wartości użyteczności minimalne.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,300	0,190	0,111
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	152 647,86 PLN	35 457,38 PLN	117 190,48 PLN
Koszt cektuksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			286 362 PLN
ICUR			1 060 434 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 457,38 PLN	
Koszt cektuksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.6 Scenariusz 3B

Tab. 51. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 3B: wartości użyteczności maksymalne.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	1,210	0,813	0,397
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	152 647,86 PLN	35 457,38 PLN	117 190,48 PLN
Koszt cektuksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN



Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			286 362 PLN
ICUR			295 215 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 457,38 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.7 Scenariusz 3C

Tab. 52. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 3C: zróżnicowanie wartości użyteczności pomiędzy grupą CET+PLA+5-FU a grupą PLA+5-FU.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,769	0,493	0,275
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	152 647,86 PLN	35 457,38 PLN	117 190,48 PLN
Koszt ceftaksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			286 362 PLN
ICUR			425 775 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 457,38 PLN	
Koszt cetuksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.8 Scenariusz 4

Tab. 53. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 4: podanie cetuksymabu po progresji.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	152 844,90 PLN	36 172,73 PLN	116 672,17 PLN
Koszt cetuksymabu	104 843,83 PLN	1 252,02 PLN	103 591,81 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 496,10 PLN	10 408,02 PLN	6 088,08 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	26 596,75 PLN	19 840,39 PLN	6 756,36 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			285 095 PLN
ICUR			459 811 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 703,61 PLN	
Koszt ceftaksymabu		782,90 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 496,10 PLN	10 408,02 PLN	6 088,08 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	26 596,75 PLN	19 840,39 PLN	6 756,36 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.9 Scenariusz 5

Tab. 54. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 5: brak uwzględnienia realnego zużycia ceftaksymabu z badania EXTREME.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	184 321,23 PLN	35 457,38 PLN	148 863,85 PLN
Koszt ceftaksymabu	135 534,01 PLN	0,00 PLN	135 534,01 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			363 757 PLN
ICUR			586 681 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 457,38 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.10 Scenariusz 6

Tab. 55. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 6: zużycie zasobów związanych z podaniem leków zgodnie z wynikami ankiety.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	166 309,52 PLN	35 373,42 PLN	130 936,10 PLN
Koszt ceftaksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	30 097,10 PLN	10 208,88 PLN	19 888,22 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			319 950 PLN
ICUR			516 026 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 373,42 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	30 097,10 PLN	10 208,88 PLN	19 888,22 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.11 Scenariusz 7

Tab. 56. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 7: koszt podania leków zgodny z wyceną dla programów lekowych.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	151 082,58 PLN	34 826,92 PLN	116 255,66 PLN
Koszt ceftaksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	14 870,16 PLN	9 662,38 PLN	5 207,79 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			284 077 PLN
ICUR			458 170 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		34 826,92 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	14 870,16 PLN	9 662,38 PLN	5 207,79 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.12 Scenariusz 8

Tab. 57. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 8: pominięcie kosztów hospicjum.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	129 897,97 PLN	17 945,13 PLN	111 952,84 PLN
Koszt ceftaksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	4 693,67 PLN	2 979,99 PLN	1 713,68 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			273 563 PLN
ICUR			441 212 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		17 945,13 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	4 693,67 PLN	2 979,99 PLN	1 713,68 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.13 Scenariusz 9A

Tab. 58. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 9A: niższe o 25% koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	152 554,46 PLN	35 360,12 PLN	117 194,34 PLN
Koszt ceftaksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	280,21 PLN	291,78 PLN	-11,57 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			286 371 PLN
ICUR			461 869 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Peispektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 360,12 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	280,21 PLN	291,78 PLN	-11,57 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.14 Scenariusz 9B

Tab. 59. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 9B: wyższe o 25% koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Peispektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	152 741,26 PLN	35 554,64 PLN	117 186,62 PLN
Koszt ceftaksymabu	103 860,64 PLN	0,00 PLN	103 860,64 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	467,02 PLN	486,31 PLN	-19,29 PLN



Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			286 352 PLN
ICUR			461 839 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 554,64 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	467,02 PLN	486,31 PLN	-19,29 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.15 Scenariusz 10

Tab. 60. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 10: brak dyskontowania kosztów i efektów

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,282	0,861	0,421
Efekty (QALY)	0,768	0,508	0,260
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	154 341,67 PLN	36 189,05 PLN	118 152,62 PLN
Koszt ceftaksymabu	104 142,99 PLN	0,00 PLN	104 142,99 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 585,41 PLN	4 300,41 PLN	285,00 PLN
Koszty podania leków	16 524,30 PLN	10 319,94 PLN	6 204,36 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	28 715,36 PLN	21 179,66 PLN	7 535,70 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			280 557 PLN
ICUR			454 022 PLN
Progowa CZN 20 ml (dla ICUR)			
Progowa CZN 100 ml (dla ICUR)			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		36 189,05 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 585,41 PLN	4 300,41 PLN	285,00 PLN
Koszty podania leków	16 524,30 PLN	10 319,94 PLN	6 204,36 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	28 715,36 PLN	21 179,66 PLN	7 535,70 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.16 Scenariusz 11

Tab. 61. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 11: powierzchnia ciała równa 1,83 m<sup>2</sup>.

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
Efekty (LYG)	1,258	0,849	0,409
Efekty (QALY)	0,755	0,501	0,254
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	160 687,82 PLN	35 537,09 PLN	125 150,73 PLN
Koszt ceftaksymabu	111 802,92 PLN	0,00 PLN	111 802,92 PLN
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 632,28 PLN	4 362,96 PLN	269,32 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN

Kategoria	CET+PLA+5-FU	PLA+5-FU	Zmiana vs komparator
ICER			305 813 PLN
ICUR			493 226 PLN
Progowa CZN (dla ICUR) 20 ml			
Progowa CZN (dla ICUR) 100 ml			
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym		35 537,09 PLN	
Koszt ceftaksymabu		0,00 PLN	
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 632,28 PLN	4 362,96 PLN	269,32 PLN
Koszty podania leków	16 435,44 PLN	10 292,84 PLN	6 142,60 PLN
Koszty diagnostyki i hospicjum	27 443,56 PLN	20 492,24 PLN	6 951,31 PLN
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	373,61 PLN	389,05 PLN	-15,43 PLN
ICER			
ICUR			

### 3.2.17 Podsumowanie jednoczynnikowej analizy wrażliwości

Tab. 62. Podsumowanie jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant bez RSS.

Scenariusz	Różnica kosztów	LYG	QALYG	ICER/LYG	ICUR/QALY
Podstawowy	117 190,48 PLN	0,409	0,254	286 362 PLN	461 854 PLN
1A	134 333,93 PLN	0,423	0,269	317 729 PLN	499 769 PLN
1B	102 880,27 PLN	0,377	0,230	273 246 PLN	446 579 PLN
2A	117 208,10 PLN	0,409	0,254	286 405 PLN	461 924 PLN
2B	117 165,98 PLN	0,409	0,254	286 302 PLN	461 758 PLN
3A	117 190,48 PLN	0,409	0,111	286 362 PLN	1 060 434 PLN
3B	117 190,48 PLN	0,409	0,397	286 362 PLN	295 215 PLN
3C	117 190,48 PLN	0,409	0,275	286 362 PLN	425 775 PLN
4	116 672,17 PLN	0,409	0,254	285 095 PLN	459 811 PLN
5	148 863,85 PLN	0,409	0,254	363 757 PLN	586 681 PLN
6	130 936,10 PLN	0,409	0,254	319 950 PLN	516 026 PLN
7	116 255,66 PLN	0,409	0,254	284 077 PLN	458 170 PLN
8	111 952,84 PLN	0,409	0,254	273 563 PLN	441 212 PLN
9A	117 194,34 PLN	0,409	0,254	286 371 PLN	461 869 PLN
9B	117 186,62 PLN	0,409	0,254	286 352 PLN	461 839 PLN

Scenariusz	Różnica kosztów	LYG	QALYG	ICER/LYG	ICUR/QALY
10	118 152,62 PLN	0,421	0,260	280 557 PLN	454 022 PLN
11	125 150,73 PLN	0,409	0,254	305 813 PLN	493 226 PLN
Różnica vs scenariusz podstawowy (wartości bezwzględne)					
1A	17 143,45 PLN	0,014	0,015	31 367 PLN	37 915 PLN
1B	-14 310,21 PLN	-0,030	-0,020	-13 116 PLN	-15 275 PLN
2A	17,62 PLN	0,000	0,000	43 PLN	70 PLN
2B	-24,50 PLN	0,000	0,000	-60 PLN	-96 PLN
3A	0,00 PLN	0,000	-0,140	0 PLN	598 580 PLN
3B	0,00 PLN	0,000	0,140	0 PLN	-166 639 PLN
3C	0,00 PLN	0,000	0,020	0 PLN	-36 079 PLN
4	-518,31 PLN	0,000	0,000	-1 267 PLN	-2 043 PLN
5	31 673,37 PLN	0,000	0,000	77 395 PLN	124 827 PLN
6	13 745,62 PLN	0,000	0,000	33 588 PLN	54 172 PLN
7	-934,82 PLN	0,000	0,000	-2 285 PLN	-3 684 PLN
8	-5 237,64 PLN	0,000	0,000	-12 799 PLN	-20 642 PLN
9A	3,86 PLN	0,000	0,000	9 PLN	15 PLN
9B	-3,86 PLN	0,000	0,000	-10 PLN	-15 PLN
10	962,14 PLN	0,010	0,010	-5 805 PLN	-7 832 PLN
11	7 960,25 PLN	0,000	0,000	19 451 PLN	31 372 PLN
Zmiana % vs analiza podstawowa - ujęcie w procentach (wartości względne)					
1A	115%	103%	106%	111%	108%
1B	88%	92%	91%	95%	97%
2A	100%	100%	100%	100%	100%
2B	100%	100%	100%	100%	100%
3A	100%	100%	44%	100%	230%
3B	100%	100%	156%	100%	64%
3C	100%	100%	108%	100%	92%
4	100%	100%	100%	100%	100%
5	127%	100%	100%	127%	127%
6	112%	100%	100%	112%	112%
7	99%	100%	100%	99%	99%
8	96%	100%	100%	96%	96%
9A	100%	100%	100%	100%	100%
9B	100%	100%	100%	100%	100%
10	101%	103%	102%	98%	98%
11	107%	100%	100%	107%	107%

**Tab. 63. Podsumowanie jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant z RSS.**

Scenariusz	Różnica kosztów	LYG	QALYG	ICER/LYG	ICUR/QALY
Podstawowy		0,409	0,254		
1A		0,423	0,269		
1B		0,377	0,230		
2A		0,409	0,254		
2B		0,409	0,254		
3A		0,409	0,111		
3B		0,409	0,397		
3C		0,409	0,275		
4		0,409	0,254		
5		0,409	0,254		
6		0,409	0,254		
7		0,409	0,254		
8		0,409	0,254		
9A		0,409	0,254		
9B		0,409	0,254		
10		0,421	0,260		
11		0,409	0,254		
Różnica vs scenariusz podstawowy (wartości bezwzględne)					
1A	10 512,03 PLN	0,014	0,015	18 731 PLN	21 832 PLN
1B	-9 039,99 PLN	-0,030	-0,020	-7 383 PLN	-7 953 PLN
2A	17,62 PLN	0,000	0,000	43 PLN	69 PLN
2B	-24,50 PLN	0,000	0,000	-60 PLN	-97 PLN
3A	0,00 PLN	0,000	-0,140	0 PLN	399 808 PLN
3B	0,00 PLN	0,000	0,140	0 PLN	-111 303 PLN
3C	0,00 PLN	0,000	0,020	0 PLN	-24 098 PLN
4	-417,58 PLN	0,000	0,000	-1 020 PLN	-1 646 PLN
5	19 805,67 PLN	0,000	0,000	48 397 PLN	78 055 PLN
6	13 745,62 PLN	0,000	0,000	33 588 PLN	54 172 PLN
7	-934,81 PLN	0,000	0,000	-2 284 PLN	-3 684 PLN
8	-5 237,64 PLN	0,000	0,000	-12 798 PLN	-20 642 PLN
9A	3,86 PLN	0,000	0,000	10 PLN	15 PLN
9B	-3,86 PLN	0,000	0,000	-9 PLN	-16 PLN
10	856,34 PLN	0,010	0,010	-3 369 PLN	-4 411 PLN
11	4 984,36 PLN	0,000	0,000	12 180 PLN	19 643 PLN
Zmiana % vs analiza podstawowa - ujęcie w procentach (wartości względne)					
1A	113%	103%	106%	110%	107%
1B	88%	92%	91%	96%	97%
2A	100%	100%	100%	100%	100%
2B	100%	100%	100%	100%	100%

Scenariusz	Różnica kosztów	LYG	QALYG	ICER/LYG	ICUR/QALY
3A	100%	100%	44%	100%	230%
3B	100%	100%	156%	100%	64%
3C	100%	100%	108%	100%	92%
4	99%	100%	100%	99%	99%
5	125%	100%	100%	125%	125%
6	118%	100%	100%	118%	118%
7	99%	100%	100%	99%	99%
8	93%	100%	100%	93%	93%
9A	100%	100%	100%	100%	100%
9B	100%	100%	100%	100%	100%
10	101%	103%	102%	98%	99%
11	106%	100%	100%	106%	106%

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej - jedynie w przypadku 4 scenariuszy oszacowane wartości ICUR różniły się od wartości oszacowanych w analizie podstawowej o więcej niż 10% (dla miary efektu LYG tylko 2 razy): dla założeń scenariuszy testujących wartości użyteczności (3A i 3B), pominięcie dostosowania zużycia cetuksymabu do obserwacji z badania EXTREME (scenariusz 5) i zużycie zasobów związanych z podaniem leków wynikające z odpowiedzi uzyskanych w ankiecie (scenariusz 6).

Największe zmiany zaobserwowano w przypadku scenariuszy 3A i 3B, testujących odpowiednio minimalne i maksymalne założone wartości użyteczności. Przy zwiększeniu różnicy wartości użyteczności pomiędzy stanami ICUR rośnie, w przeciwnym wypadku spada. Zmiany te wskazują jedynie na wagę wartości użyteczności, nie ma możliwości odniesienia tego zjawiska do realnej praktyki medycznej. Założenia scenariuszy 5 i 6 wiążą się z nieco mniejszymi zmianami niż omówione powyżej, przy czym w obu przypadkach prowadzą one do wzrostu wartości ICUR. Scenariusz 5 zakłada przyjęcie zużycia cetuksymabu wynikające wprost z założeń modelu/wnioskowanego programu lekowego, bez uwzględnienia obserwacji z badania EXTREME. W raporcie ERG [NICE 2008] stwierdzono, że podejście uwzględniające dane z badania EXTREME jest uzasadnione, choć zmieniono równanie dostosowujące zużycie cetuksymabu (zmiany ICER były stosunkowo niewielkie, na poziomie 830 GBP/QALY). Założenia scenariusza 6, związane z przyjęciem zużycia zasobów monitorowania wg odpowiedzi z ankiety, prowadzą do stosunkowo najmniejszych zmian spośród omówionych w tym rozdziale - choć założenia tego scenariusza opierają się na wynikach ankiety skierowanej do polskich ekspertów w dziedzinie onkologii, ich odniesienie do rzeczywistej praktyki jest niepewne ze względu na trudności w interpretacji odpowiedzi i różnice pomiędzy ekspertami.

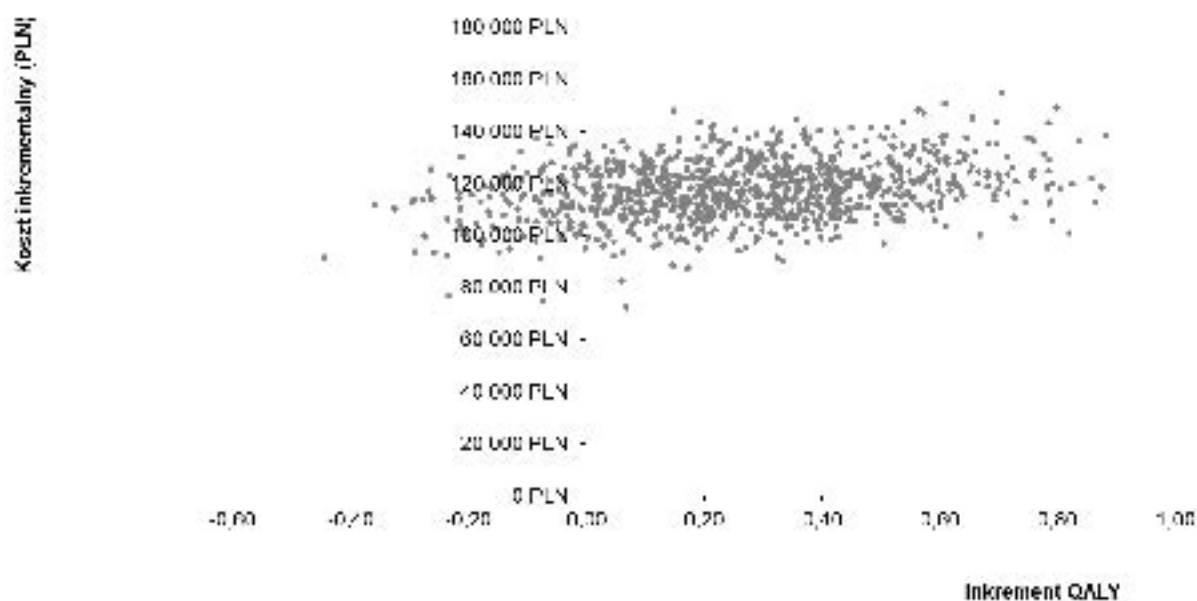
### 3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na rysunkach poniżej. Analiza wykazała, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest zawsze droższe od leczenia wyłącznie chemioterapią opartą na platynie oraz w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w porównaniu z samą chemioterapią opartą na platynie jest kosztowo

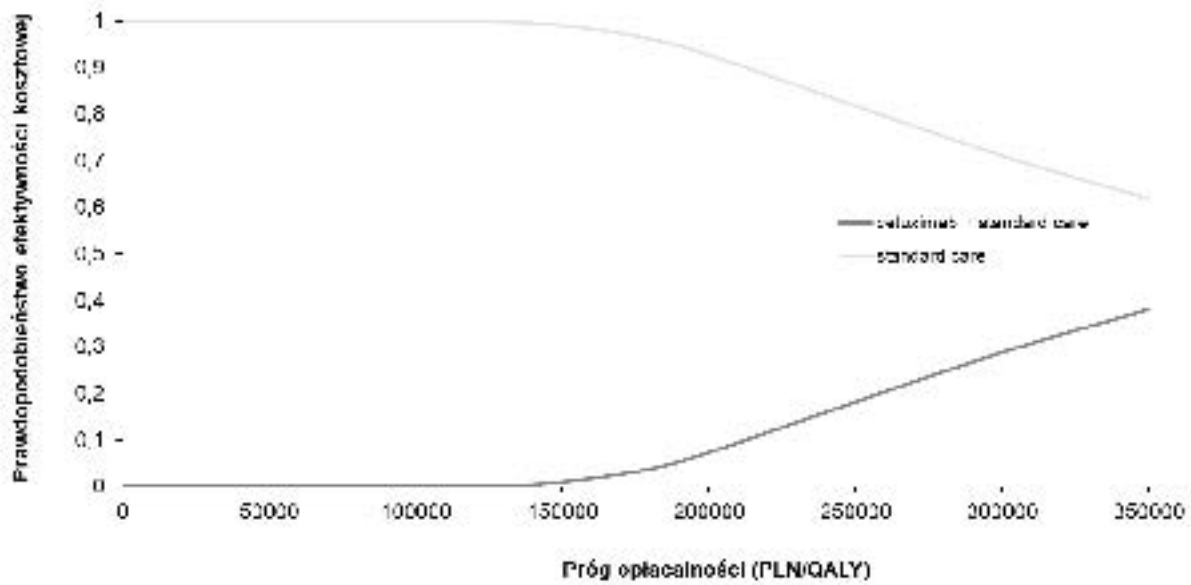
efektywne (dla progu 139 953 PLN/QALY) wynosi <1% dla ceny bez RSS i [REDACTED] z RSS (wartości odczytane z wykresu).

W przypadku analizy uwzględniającej oszacowanie efektów zdrowotnych w LYG, analiza wykazała, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest zawsze droższe od leczenia wyłącznie chemioterapią opartą na platynie oraz wiąże się z przyrostem LYG. Prawdopodobieństwo, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w porównaniu z samą chemioterapią opartą na platynie jest kosztowo efektywne (dla progu 139 953 PLN/LYG) wynosi <1% dla ceny bez RSS i [REDACTED] z RSS (wartości odczytane z wykresu).

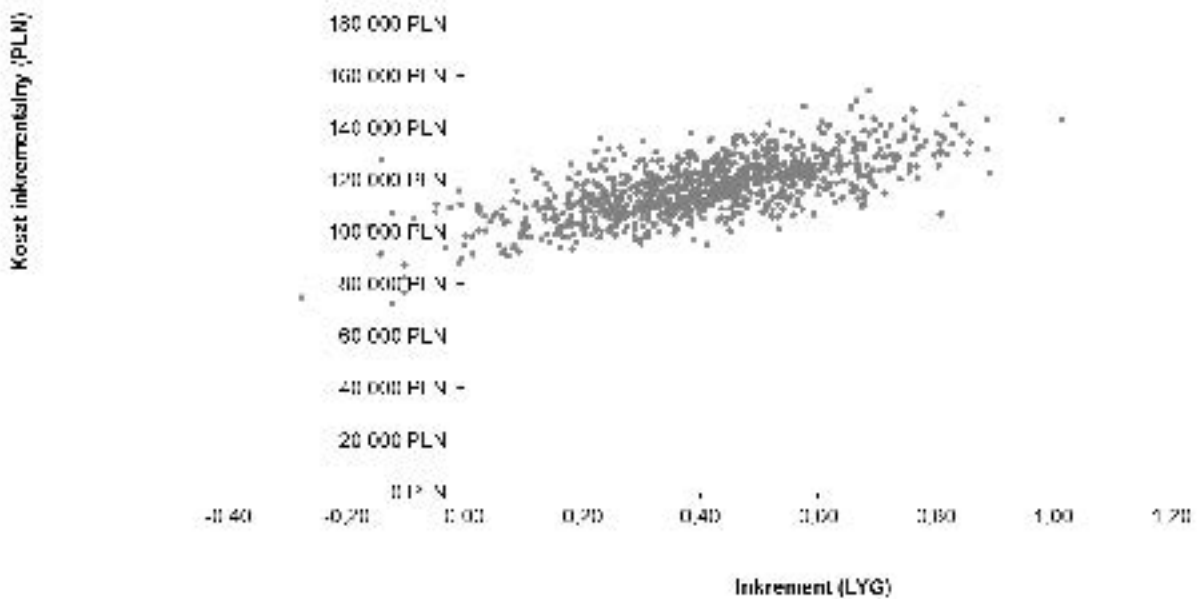
**Rys. 1. Wykres rozrzutu (koszt/QALY) dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza bez RSS.**



**Rys. 2. Krzywa akceptowalności (koszt/QALY) dla CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza bez RSS.**

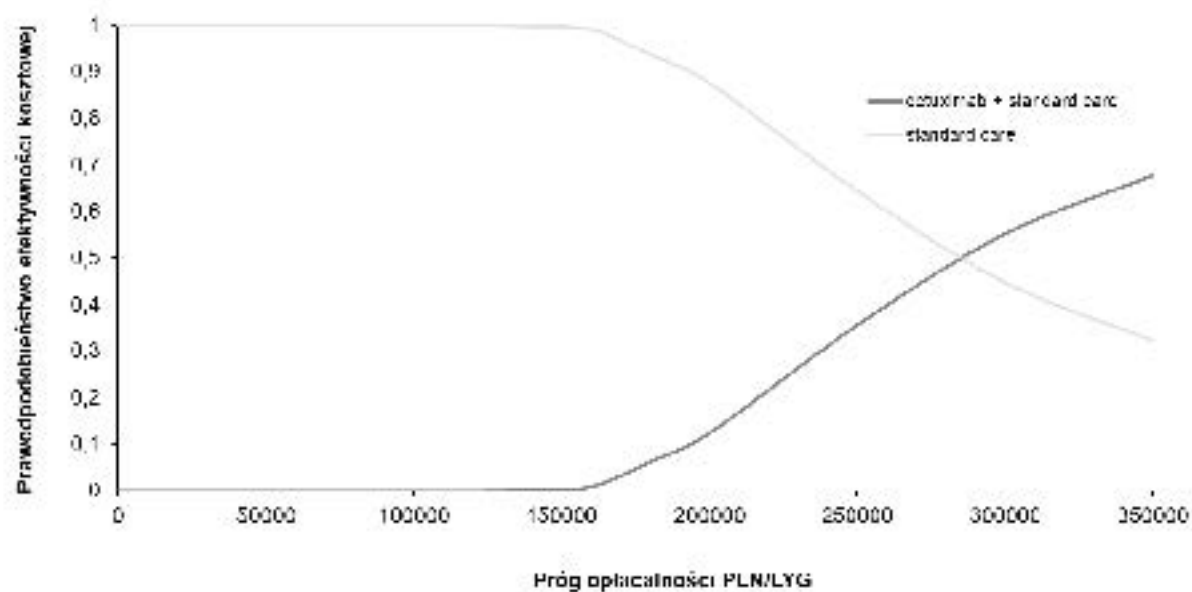


**Rys. 3. Wykres rozrzutu (koszt/LYG) dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza bez RSS.**





**Rys. 4. Krzywa akceptowalności (koszt/LYG) dla CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza bez RSS.**



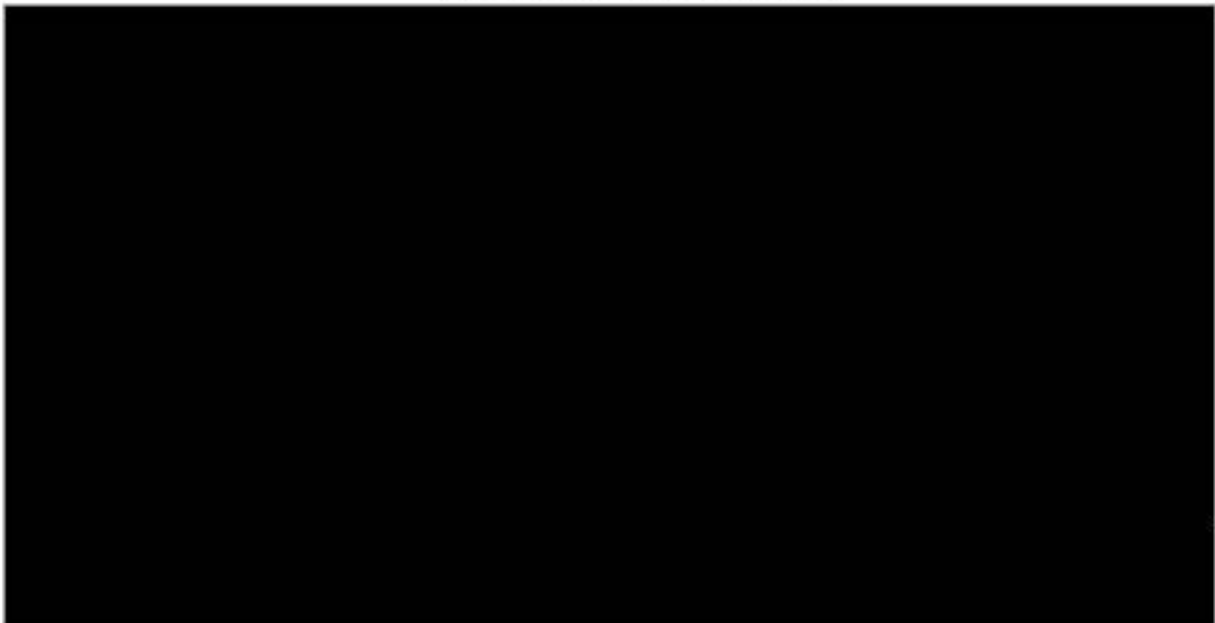
**Rys. 5. Wykres rozrzutu (koszt/QALY) dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza z RSS.**



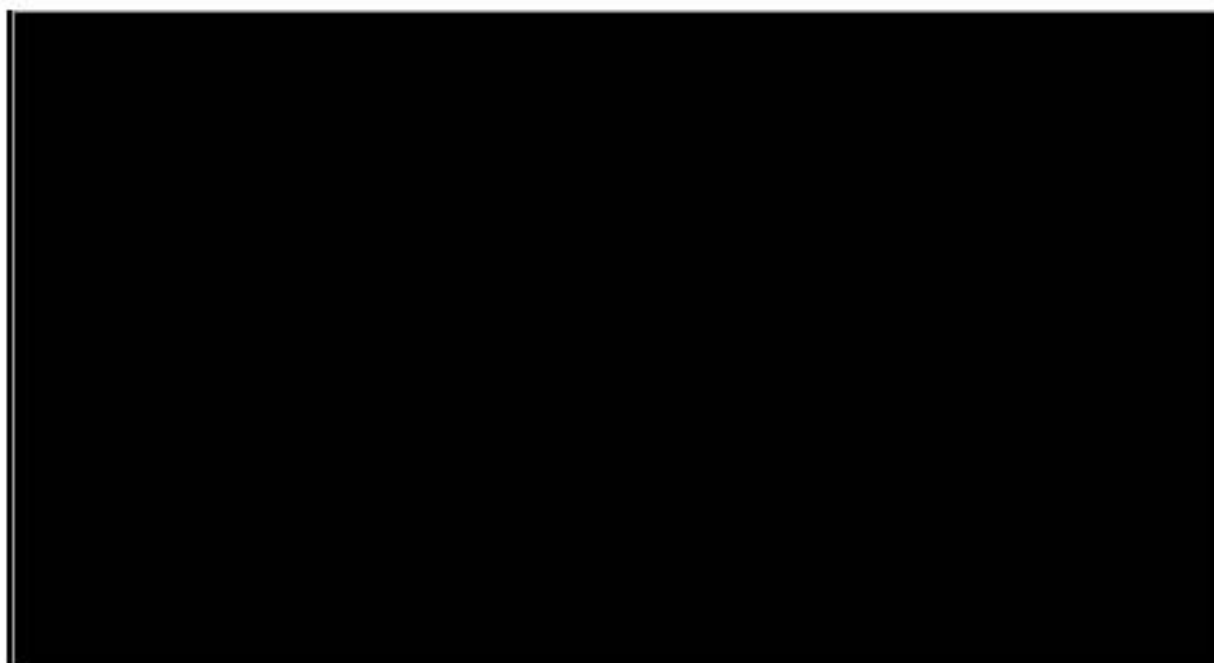
**Rys. 6. Krzywa akceptowalności (koszt/QALY) dla CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza z RSS.**



**Rys. 7. Wykres rozrzutu (koszt/LYG) dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza z RSS.**

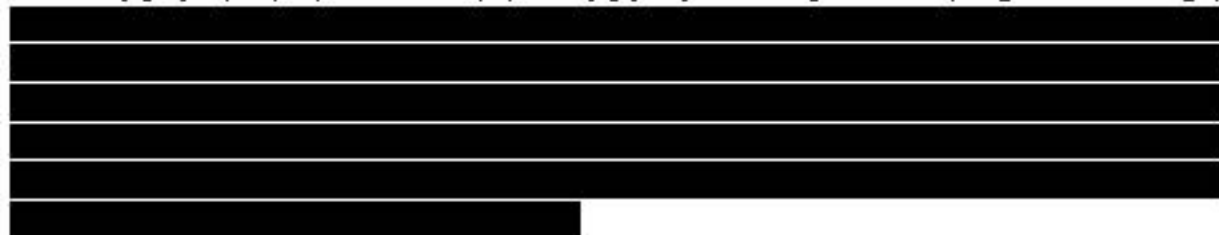


**Rys. 8. Krzywa akceptowalności (koszt /LYG) dla CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU  
- analiza z RSS.**



## 4 Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest konieczność opierania się na danych w zakresie PFS i OS odczytanych z wykresu (brak dostępu do danych bezpośrednich). Nie uwzględniono również zależności OS od PFS. Należy jednak zauważyć, że pomimo tych ograniczeń są to jedyne dostępne dane odzwierciedlające przebieg choroby w populacji leczonej cetuksymabem i chemioterapią opartą na platynie w stosunku do leczenia chemioterapią opartą na samej platynie, w populacji określonej przez zapisy wnioskowanego programu lekowego (pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego,



Wszystkie dane dotyczące skuteczności klinicznej, profilu bezpieczeństwa i użyteczności oparto na wynikach badania EXTREME. Krzywe Kaplana-Meiera pochodzące z badania posłużyły do modelowania rozkładem Weibulla udziałów pacjentów przebywających w każdym ze stanów w kolejnych cyklach, który pozwolił na ekstrapolację danych w przypadku cenzorowanych obserwacji. Nie testowano innych rozkładów, ani stopnia dopasowania krzywych Weibulla do wartości odczytanych z wykresu, przyjmując za autorami pierwotnej analizy, którzy mieli dostęp do danych z poziomu pacjenta, że rozkład Weibulla najlepiej odzwierciedla obserwacje z badania EXTREME. Zgodnie z wynikami jednoczynnikowej analizy wrażliwości można przyjąć, że założenia dotyczące profilu bezpieczeństwa mają minimalny wpływ na wyniki analizy. Ograniczeniem w zakresie wartości użyteczności jest konieczność mapowania ich poprzez algorytm przygotowany dla innej choroby nowotworowej (nie odnaleziono jednak żadnych alternatywnych wartości użyteczności).

Część zużycia zasobów przyjęto zgodnie z wynikami ankiety skierowanej do 2 polskich ekspertów w dziedzinie onkologii. W przypadku braku zgodności ekspertów lub w razie wątpliwości co do interpretacji pytania przez eksperta lub udzielonej odpowiedzi, pod uwagę brano jedynie te wartości, które wydawały się spójne (z zapisami programu, z innymi odpowiedziami w ankiecie itd.) i prawdopodobne.

Składowe postępowania po progresji również przyjęto zgodnie z obserwacjami z badania EXTREME, uzupełniając je o świadczenia hospicyjne. Fakt, że w badaniu EXTREME po progresji zbierano tylko dane dotyczące radioterapii, zabiegów chirurgicznych i chemioterapii paliatywnej ogranicza obraz leczenia chorych w ostatnim stadium choroby.

Nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej (pacjenta i NFZ) ze względu na fakt, że większość leków uwzględnionych w analizie wydawanych jest bezpłatnie, a leki objęte współpłaceniem wchodziły w skład leczenia zdarzeń niepożądanych, które mają niewielki wpływ na wyniki analizy.

## 5 Dyskusja

Wyniki przeprowadzonej analizy są spójne z wynikami analiz przeprowadzonych przez NICE [NICE 2008, NICE 2017] i Hannouf 2012: włączenie cetuksymabu do terapii wiąże się ze wzrostem kosztów, ale także zyskiem QALY. Analizy NICE 2008, NICE 2017 i Hannouf 2012 przedstawiono w Aneksie 2 - przegląd analiz ekonomicznych.

W przeciwieństwie do sztywnego progu opłacalności w Polsce, NICE w 2009 (czyli już po ocenie cetuksymabu w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami) wprowadził dodatkowy, wyższy próg dla technologii medycznych stosowanych u terminalnie chorych, w końcowym okresie życia (EOL, *end-of-life guidance*), uznając odmienne oczekiwania chorych w tym okresie [Zyśk 2013, NICE 2009].

Wszystkie te argumenty znalazły odzwierciedlenie w podejściu NICE, gdzie specjalne kryteria oceny terapii stosowanych u schyłku życia obejmują leki wydłużające przeżycie o co najmniej 3 miesiące, wskazane do stosowania u chorych o średnim oczekiwanym przeżyciu krótszym niż 24 miesiące oraz które przeznaczone są dla nielicznej populacji chorych - wszystkie te kryteria spełnia cetuksymab we wnioskowanej populacji zgodnej z programem lekowym.

Dodatkowo, należy też zauważyć, że uzyskane wyniki nie odbiegają od wartości ICUR (bez RSS) opublikowanych w ostatnim czasie w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych, w tym objętych refundacją: niwolumabu w raku nerki (424 956 PLN/QALY, [AWA niwolumab]), kobimetynibu w czerniaku złośliwym skóry (661 552 – 1 054 549 PLN/QALY, [AWA kobimetynib]), olaparybie w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (ICUR 264 366 – 563 791 PLN/QALY, [AWA olaparyb]), cabozatinibu w raku nerki (592 759 - 811 516 PLN/QALY, [AWA cabozatinib]) - co potwierdza trudność osiągnięcia ICUR na poziomie progu opłacalności w grupie terminalnie chorych (w końcowym okresie życia) z chorobą nowotworową.

Analiza probabilistyczna i jednoczynnikowa analiza wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej - dodanie cetuksymabu do leczenia standardowego wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia oraz ze zwiększeniem korzyści klinicznych wyrażonych przez QALY lub lata życia.

## 6 Wnioski końcowe

Analiza wykazała, że leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jest droższe od leczenia wyłącznie chemioterapią opartą na platynie, ale wiąże się z przyrostem QALY oraz LYG. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na poziomie 461 854 PLN /QALY w przypadku analizy bez RSS i ████████ PLN/QALY przy uwzględnieniu RSS. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na poziomie 286 362 PLN/LYG w przypadku analizy bez RSS i ████████ PLN/LYG przy uwzględnieniu RSS. Cena zbytu netto cetuksymabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (139 953 PLN/QALY), wynosi ████████ dla opakowania 20 ml i ████████ dla opakowania 100 ml.

Oszacowane współczynniki ICUR są na poziomie innych, ocenianych ostatnio przez AOTMiT leków w chorobach nowotworowych i obecnie refundowanych. Jednocześnie wnioskowana populacja dotyczy pacjentów u schyłku życia, dla których cetuksymab (w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny) jest terapią o udowodnionym wpływie na przedłużenie życia. Ze względów etycznych i moralnych inne agencje oceny technologii medycznych (NICE) wprowadziły specjalne kryteria oceny dla leków wydłużających życie terminalnie chorym, stosowanych w małych populacjach, zwiększając próg akceptowalności.

Analizy wrażliwości, zarówno scenariuszowa, jak i probabilistyczna, wykazały stabilność wyników: wzrost kosztów leczenia przy jednoczesnym wzroście korzyści zdrowotnych wynikającym z uzupełnienia leczenia standardowego o terapię cetuksymabem.

# Aneks 1 - przegląd użyteczności

## Metodyka przeglądu

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie opracowań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących wartości użyteczności w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Przeglądem objęto bazę EMBASE/Medline (Elsevier).

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami;
- poszukiwano publikacji z danymi pozwalającymi sparametryzować model, tj. z wartościami użyteczności stanów wykorzystanych w modelu: choroba stabilna/odpowiedź, progresja choroby;
- uwzględniano tylko publikacje pełnotekstowe (nie analizowano abstraktów lub doniesień konferencyjnych).

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT, przyjęto założenie, że w przypadku odnalezienia przeglądu systematyczny użyteczności, który nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, o zaniechaniu dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. Również zgodnie z wytycznymi AOTMiT, odstąpiono od ekstrakcji danych dotyczących użyteczności z publikacji analiz ekonomicznych cytujące pierwotne badania użyteczności lub inne analizy ekonomiczne. W pierwszej kolejności szukano wartości użyteczności uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W sytuacji nieodnalezienia wartości użyteczności uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D w kolejnym kroku przewidziano poszukiwanie wartości użyteczności uzyskanych metodą SF-6D lub HUI, a w ewentualnym kolejnym etapie, innym i metodami pośrednimi pomiaru użyteczności.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tab. 64. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie EMBASE/Medline (Elsevier), 14.08.2018.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor'	295 198
#2	'cancer recurrence'/exp OR 'cancer recurrence'	158 629
#3	recurrent	479 956
#4	'metastasis'/exp OR 'metastasis'	643 319
#5	metastatic	307 553
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	1 261 618
#7	#1 AND #6	67 796

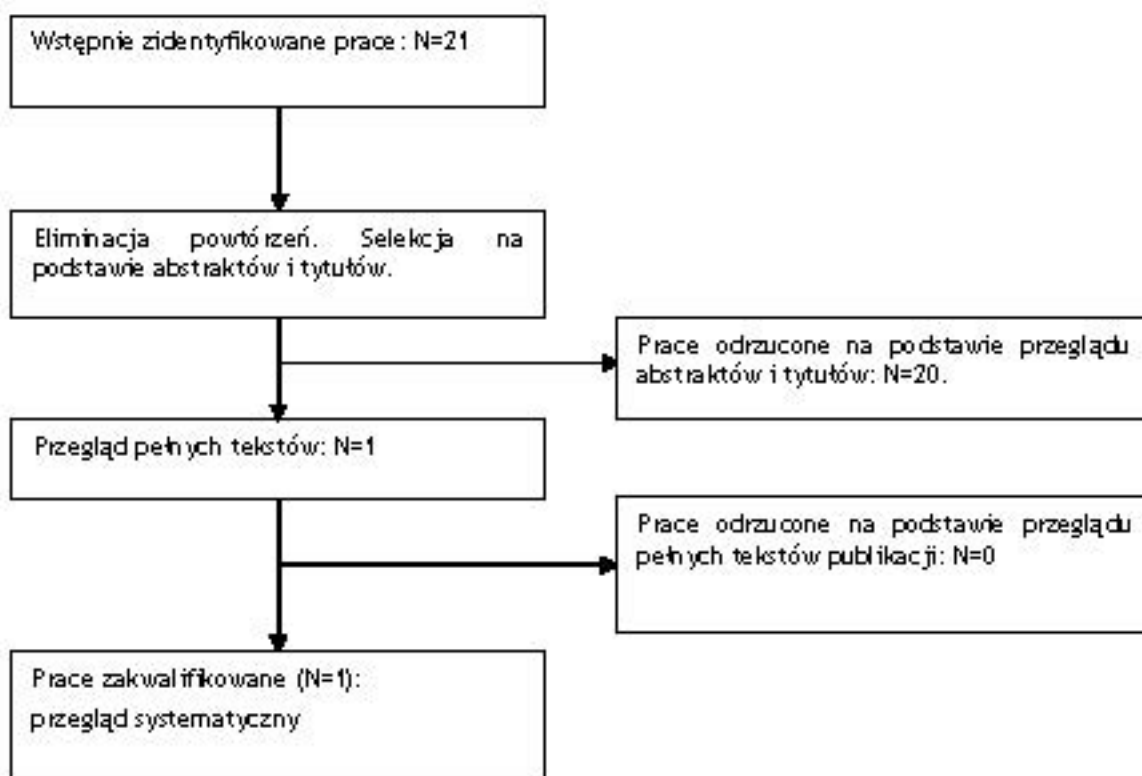
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	'eq 5d'	11 702
#9	#7 AND #8	21

## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). W toku przeszukiwań baz danych 21 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Ze względu na zidentyfikowanie przeglądu systematyczny użyteczności (Meregaglia 2017), który nie budził wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania) i był aktualny (rok zakończenia przeszukiwania 2016), odstępiono zgodnie w wytycznymi AOTMiT od dalszego przeglądu i przedstawiono tylko wyniki zidentyfikowanej publikacji. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rys. 9. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



W tabeli zamieszczonych poniżej przedstawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.



**Tab. 65. Prace włączone do opracowania - przegląd wartości użyteczności.**

Kod badania	Publikacja
Meregaglia 2017	Meregaglia M, Cairns J. A systematic literature review of health state utility values in head and neck cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2017 Sep 2 ; 15(1):174.

## Omówienie włączonych badań

W tabeli poniżej zebrano wyniki wartości użyteczności uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D i opisanych w publikacji Meragaglia 2017, które dotyczą populacji z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi.

**Tab. 66. Wartości użyteczności w przeglądzie Meragaglia 2017.**

Praca	Charakterystyka pacjentów/ stanu zdrowia Health state description	Grupa /punkt obserwacji	N	Średnia	SD	Mediana	Zakres
del Barco Morillo 2016 [1]	Pałiatywna chemioterapia w nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym raku narządów głowy i szyi	W ciągu kolejnej obserwacji (8 tyg.)	40			0.7	0.6-0.8
Pickard (2016) [2]	Pacjenci z zawałcowym płaskonabłonkowym raku narządów głowy i szyi po co najmniej 2 kursach chemioterapii		50	0.76	0.15		

[1] del Barco ME, Mesia R, Adamez Klein JC, Vázquez Fernández S, Martínez-Galín J, Pastor-Borgoñón M. Et al; Spanish head and neck cancer cooperative group (TTCC). Phase II study of pirarubicin and paclitaxel as first-line treatment in recurrent or metastatic head and neck cancer. *TTCC-2009-08 /VTECT (TAX) study*. *Oral Oncol*. 2016;62:54-9.

[2] Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using patient-reported outcomes to compare relative burden of cancer: EQ-5D and functional assessment of cancer therapy-general linear event types of cancer. *Clin Ther*. 2016;38(4):769-77.

## Wnioski

Wartości użyteczności, zidentyfikowane w toku przeglądu badań dotyczących użyteczności, nie pozwalają na ich użycie w modelu, stąd w modelu przyjęto wartości zidentyfikowane przez autorów modelu (mapowania wyników uzyskanych z kwestionariusza QLQ-C30 oceniającego stan zdrowia/jakość życia pacjentów w badaniu EXTREME - opisano w rozdziale 2.4).

## Aneks 2 - przegląd analiz ekonomicznych

### Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących cetuksymabu (Erbitux®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w populacji wskazanej we wniosku, tj. w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego tj. ze stopniem sprawności w skali Karnofsky'ego  $\geq 80$ , z guzem w stopniu zróżnicowania G1-G2, w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu, jak również w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

Przełgądem objęto dwie bazy: Medline oraz EMBASE (obie bazy przeszukiwane przez interfejs EMBASE Elsevier).

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano współczynniki ICER/ICJR leczenia cetuksymabem, stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu;
- populacja wskazana we wniosku, jak i populacja szersza niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- uwzględniano tylko publikacje pełnotekstowe (nie analizowano abstraktów lub doniesień konferencyjnych).

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE/Medline (Elsevier), 14.08.2018.**

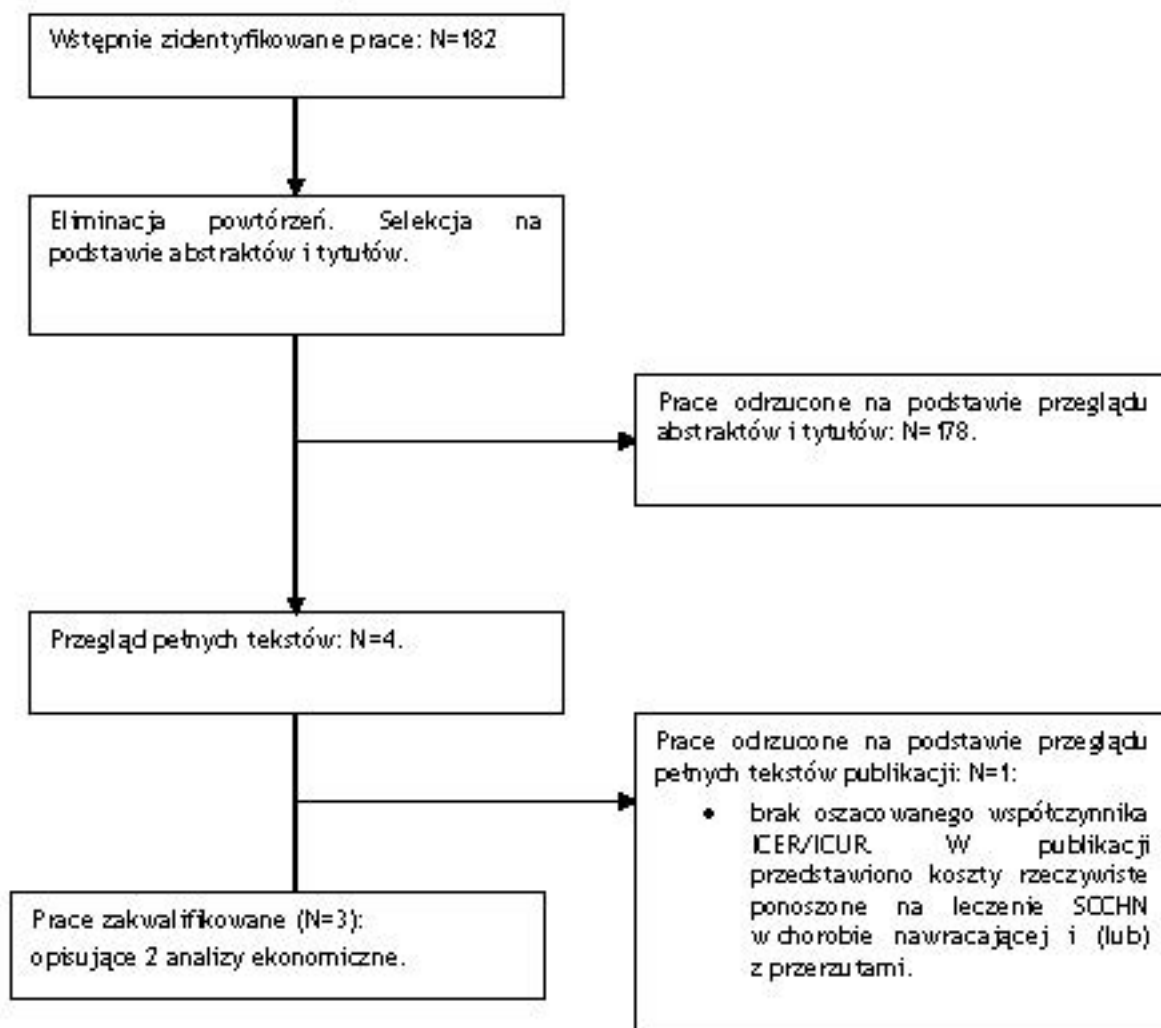
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor'	295 198
#2	'cancer recurrence'/exp OR 'cancer recurrence'	158 629
#3	recurrent	479 956
#4	'metastasis'/exp OR 'metastasis'	643 319
#5	metastatic	307 553
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	1 261 618
#7	#1 AND #6	67 796
#8	'cetuximab'/exp OR 'cetuximab'	25 423
#9	#7 AND #8	2 512
#10	'economic aspect'/exp OR 'economic aspect'	1 522 105
#11	#9 AND #10	182

## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 182 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy 5 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 4 publikacje, opisujące dwie analizy ekonomiczne. Żadna ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych nie oceniała cełuksymabu stosowanego w populacji ściśle odpowiadającej populacji wnioskowanej. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono prace włączone oraz wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

**Tab. 68. Prace włączone do opracowania.**

Kod badania	Publikacja	Opis
Hannouf 2012	Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winqvist E, Zaric GS. Cost-effectiveness of adding cetuximab to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer. <i>PLoS One</i> . 2012;7(6):e38557.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie.
Bagust 2010	Bagust A, Greenhalgh J, Boland A, Fleeman N, McLeod C, Dickson R, Dundar Y, Proudlove C, Shaw R. Cetuximab for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2010;28(6):439-48.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii.
de Souza 2013	de Souza JA, de Lima Lopes G, Cohen EE. Pharmacoeconomic issues in head and neck oncology. <i>Curr Opin Oncol</i> . 2013 May;25(3):213-7.	

**Tab. 69. Prace wykluczone z opracowania.**

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
van der Linden 2015	van der Linden N, Buter J, Pescott CP, Lalising RI, de Boer JP5, de Graeff A, van Herpen CM, Baatenburg de Jong RJ, Uyl-de Groot CA. Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Netherlands. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> . 2016 Feb;273(2):455-64. Epub 2015 Jan 21.	Brak oszacowanego współczynnika ICER/ICUR. Autorzy publikacji przedstawili rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami w Holandii. Przedstawiono koszty ponoszone na poszczególne schematy leczenia (w tym koszty ponoszone na leczenie cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z związków platyny i 5-fluorouracylu).

## Omówienie włączonych badań i wnioski

### Publikacja Hannouf 2012

Głównym celem niniejszej publikacji była ocena efektywności kosztowej cetuksymabu, stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu, w populacji pacjentów z nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie.

W analizie wykorzystano model Markowa. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami i uwzględnionymi w modelu opracowano na podstawie wyników badania III fazy - badania EXTREME. Dane kosztowe uzyskano z *London Health Sciences Centre* i *Ontario Case Costing Initiative*. Koszty wyrażono w dolarach kanadyjskich (CAD). Zastosowano dożywotni horyzont, równy 3 lata (36 miesięcy). Horyzont przyjęto na podstawie wyników badania EXTREME. W modelu zastosowano dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych, wykorzystano stopy dyskontowe równe 5%.

Analiza podstawowa wykazała, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu, wiąże się z przyrostem QALY o 0,093 oraz wzrostem wydatków o 36 000 CAD. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oszacowano na poziomie 386 000 CAD/QALY. ICER był najbardziej wrażliwy na koszt cetuksymabu (koszt za mg substancji czynnej) oraz ryzyko progresji choroby, w grupie pacjentów otrzymujących cetuksymab. W przypadku obniżenia ceny cetuksymabu (za mg) o 75% oraz obniżenia wyjściowego ryzyka progresji w grupie pacjentów stosujących cetuksymab o 65%, uzyskano spadek wartości współczynnika ICER do poziomu poniżej 100 000 CAD/QALY.

Dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu generuje współczynnik ICER przekraczający 100 000 CAD/QALY (wariant podstawowy). Jak wspomniano powyżej, terapia oparta na cetuksymabie staje się efektywna kosztowo, gdy obniżona zostanie jego cena za mg. Autorzy powyższej analizy ekonomicznej podkreślili konieczność identyfikacji markerów predykcyjnych, na podstawie których można byłoby zidentyfikować grupę pacjentów odnoszących największe korzyści z dodania cetuksymabu do standardowego schematu leczenia.

### **Publikacja Bagust 2010<sup>1</sup>**

W Bagust 2010 omówiono model ekonomiczny przygotowany dla NICE, którego celem była ocena efektywności kosztowej cetuksymabu, stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu, w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii (tj. *National Health Service* [NHS]) oraz perspektywy społecznej (*Personal Social Services*).

W analizie wykorzystano model Markowa, składający się z trzech stanów (choroba stabilna lub odpowiedź na cetuksymab, progresja choroby, zgon). Przyjęto dożywotni horyzont obserwacji, z długością cyklu równą 21 dni. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami ustalono na podstawie parametrycznego modelu Weibulla dla PFS i OS, dla którego głównym źródłem danych było badanie EXTREME. Przyjęte w modelu wartości użyteczności uzyskano metodą mapowania wyników z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oceniającego stan zdrowia/jakość życia pacjentów w badaniu EXTREME.

Dla scenariusza podstawowego, w zakresie porównania terapii złożonej z cetuksymabu i chemioterapii opartej na związkach platyny i 5-fluorouracylu względem schematu złożonego z samej chemioterapii, uzyskano ICER w wysokości 121 367 GBP/QALY (wynik

---

<sup>1</sup> Oraz publikacje dodatkowe Greenhalgh 2009 i de Souza 2013, w których również odwoływano się do analizy ekonomicznej przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii.

przedstawiony przez wnioskodawcę). Niezależna *Evidence Review Group* (EGR) oceniająca model przeprowadziła własną analizę, w zakresie której uzyskała ICER na poziomie 166 307 GBP/QALY. Obie przedstawione powyżej wartości współczynnika ICER przekroczyły próg opłacalności przyjęty przez NICE.

## Aneks 3 - zestawienie parametrów

Tab. 70. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i różnicujących porównywane technologie w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych (w analizie podstawowej)
Dotyczące skuteczności/bezpieczeństwa leczenia dla analizowanych technologii			
Parametry krzywych OS i PFS	Wartości przedstawiono w Tab. 2	Tak	Obserwacje z badania EXTREME dla subpopulacji zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego
Profil bezpieczeństwa	Wartości przedstawiono w Tab. 4.	Tak	Obserwacje z badania EXTREME dla całej populacji biorącej udział w badaniu
Wartości użyteczności	Stan: Choroba stabilna/odpowieź: 0,67 Progresja: 0,52	Tak	Mapowanie wartości z kwestionariusza QLQ-C30 z badania EXTREME
Udziały pacjentów otrzymujących poszczególne leki	Wartości przedstawiono w Tab. 7.	Nie	Standaryzowane obserwacje z badania EXTREME
Dawkowanie leków wchodzących w skład porównywanych interwencji	Wartości przedstawiono w Tab. 8.	Nie	Założenia wnioskowanego programu lekowego
Dawkowanie leków stosowanych po wystąpieniu progresji choroby	Wartości przedstawiono w Tab. 9.	Nie	Założenia modelu przygotowanego dla NICE oraz, w przypadku bleomycyny, na ChPL refundowanego w Polsce preparatu Bleomedac <sup>®</sup>
Zużycie zasobów związanych z podaniem leków	Wartości przedstawiono w Tab. 10.	Tak	Założenia modelu przygotowanego dla NICE, oparte na Hopper 2004
Udział pacjentów korzystających z badań obrazowych (TK i MRI)	TK: 90% MRI: 10%	Nie	Wyniki ankiety skierowane do ekspertów w dziedzinie onkologii

Częstość świadczeń z zakresu diagnostyki przed stwierdzeniem progresji choroby (w przeliczeniu na cykl)	Konsultacja onkologiczna : 0,23 TK: 0,23 MRI: 0,23	Nie	Wyniki ankiety skierowane j do ekspertów w dziedzinie onkologii
Częstość świadczeń z zakresu diagnostyki po stwierdzeniu progresji choroby (w przeliczeniu na cykl)	Konsultacja onkologiczna : 0,49 TK: 0,06 MRI: 0,06	Nie	Wyniki ankiety skierowane j do ekspertów w dziedzinie onkologii
Udziały pacjentów leczonych przez radioterapię i operacje chirurgiczne po progresji choroby	Radioterapia : 10,2% Operacje chirurgiczne: 7,8%	Nie	Wyniki ankiety skierowane j do ekspertów w dziedzinie onkologii
Udział pacjentów leczonych w hospicjum i czas pobytu	69,9% Liczba dni zakwaterowania : 21 (w cyklu)	Tak (testowano liczbę dni zakwaterowania równą 0)	Założono, że z opieki hospicyjnej korzystają pacjenci nieleczeni poprzez chemioterapię paliatywną po progresji choroby
Koszt cetuksymabu bez RSS (limit finansowania)	895,86 PLN za fiolkę 100 mg	Nie	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r.
Koszt cetuksymabu z RSS (założenia wnioskodawcy)	██████ PLN za fiolkę 100 m	Nie	Założenie wnioskodawcy
Koszt cisplatyny	51,73 PLN za fiolkę 100 mg	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt karboplatyny	141,05 PLN za fiolkę 600 mg	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt 5-FU	45,22 PLN za fiolkę 2500 mg	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt bleomycyny	102,12 PLN za fiolkę 15 U	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt docetakselu	59,83 PLN za fiolkę 80 mg	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt metotreksatu	0,67 PLN za tabletkę 10 mg	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r.



Koszt paklitakselu	53,5 PLN za fiołkę 150 mg	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt wino relbiny	106,98 PLN za fiołkę 50 mg	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r.
Koszt i dawkowanie flukonazolu	40,53 PLN za DDD= 200 mg przez 14 dni	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie : Ch PL
Koszt i dawkowanie cyprofloksacyny	5,24 PLN za DDD= 1000 mg przez 7 dni	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: ChPL
Koszt i dawkowanie filgrastymu	920,35 PLN za DDD= 0,5 mln IU przez 14 dni, przy 70 mg masy ciała	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: wyniki ankiety skierowane j do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii
Koszt i dawkowanie soli rehydracyjnych (Gastrolit®)	9,02 PLN za DDD= 3 saszetki przez 7 dni	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: ChPL
Koszt i dawkowanie ondansetronu	64,33 PLN za DDD=24 mg przez 5 dni	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: wyniki ankiety skierowane j do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii
Koszt i dawkowanie doksycykliny	33,78 PLN za DDD= 950 mg przez 8,5 dnia	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: wyniki ankiety skierowane j do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii.
Koszt i dawkowanie hydrokortyzonu	2,28 za 1 opakowanie	Nie	Komunikat DGL za czerwiec 2018 r. Dawkowanie: wyniki ankiety skierowane j do ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii.
Koszt podania leków	Podanie w ramach: hospitalizacji: 516,46 PLN ambulatorium: 516,46 PLN	Tak	Załącznik 1e do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 56/2018/DGL
Koszt konsultacji onkologicznych (ze specjalistą w dziedzinie onkologii)	64,60 PLN	Nie	Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 64/2018/DSCZ. Udziały pacjentów korzystających z poszczególnych świadczeń (W11, W12 i W13) w oparciu o wyniki ankiety oraz zapisy wnioskowanego programu lekowego.

Koszt badań obrazowych (TK i MRI)	TK: 484,55 PLN MRI: 806,05 PLN	Nie	Załącznik 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 22/2018/DSCZ.
Koszt radioterapii	6 381,40 PLN	Nie	Załącznik 1d do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSCZ. Udziały pacjentów korzystających z poszczególnych świadczeń w oparciu o wyniki ankiety.
Koszt operacji chirurgicznych	27 182,15 PLN	Nie	Wartość hospitalizacji dla C01 z katalogu JGP. Metodologię opisano w rozdziale 2.6.3.2.
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum	155,56 PLN	Nie	Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSCZ. Udziały pacjentów otrzymujących świadczenia w hospicjum domowym i stacjonarnym zgodnie z załącznikiem IV.7.1 do sprawozdania NFZ za I kwartał 2017 r.
Leczenie zdarzeń niepożądanych	Wartości przedstawiono w Tab. 43.	Tak	Udział pacjentów hospitalizowanych, liczba dni hospitalizacji i postępowanie w trybie ambulatoryjnym: wyniki ankiety Metodologię obliczania kosztów poszczególnych świadczeń opisano w rozdziale 2.6.4.
Parametry demograficzne	Powierzchnia ciała: 1,7 m <sup>2</sup> Płeć: mężczyzna Waga: 70 kg	Tak/Nie	Zgodnie z danymi z badania EXTREME. W analizie wrażliwości testowano jedynie większą powierzchnię ciała.

## Aneks 4 - omówienie załączonych plików MS Excel

Wszystkie parametry testowane w jednoczynnikowej analizie wrażliwości można modyfikować ręcznie, poprzez wpisanie dowolnych wartości, w arkuszu „Dane wejściowe”. Następnie należy kliknąć przycisk „Update deterministic results”, który odświeża wyniki.

Parametry poszczególnych scenariuszy jednoczynnikowej analizy wrażliwości zdefiniowano w makrach uruchamianych przez przyciski o nazwach/numerach odpowiadających kolejnym scenariuszom. Przyciski również umieszczono w arkuszu „Dane wejściowe”. Makra przeklejają zestawy wartości testowane w poszczególnych scenariuszach do odpowiednich pól arkusza „Dane wejściowe” i automatycznie odświeżają wyniki analizy.

W arkuszu „Dane wejściowe” umieszczono również przycisk „Ustawienia bazowe” przywracający ustawienia wyjściowe, ale **tylko w zakresie parametrów testowanych w zdefiniowanych scenariuszach** (makro to usuwa wartości wstawione w arkuszu „Dane wejściowe”).

Nie należy w żaden sposób modyfikować parametrów w arkuszu „Analiza scenariuszowa”, gdyż zmieni to ustawienia podstawowe i uniemożliwi odtworzenie przedstawionych wyników. Wszystkie parametry uwzględnione w tym arkuszu można zmieniać w arkuszu „Dane wejściowe”.

Plik zawiera również część (w tym makra) poświęconą analizie wpływu na budżet.

### **Skuteczność kliniczna**

Parametry analizy podstawowej znajdują się w arkuszu „Subgroups” w modelu. Na ich podstawie w arkuszu „Efficacy” obliczono parametry z Tab. 3.

### **Profil bezpieczeństwa**

Parametry analizy podstawowej znajdują się w arkuszu „Adverse events” w modelu (zakresy C10:C23 i F10:F23). Na ich podstawie w tym samym arkuszu obliczone są wartości analizy wrażliwości (zakresy D10:E23 i G10:H23).

### **Użyteczności**

Parametry analizy podstawowej znajdują się w arkuszu „Utilities” w modelu (zakres C15:C16 oraz formułt pozwalający na uwzględnienie różnych wartości użyteczności w stanie choroba stabilna/odpowiedź). Na ich podstawie w tym samym arkuszu obliczone są wartości analizy wrażliwości (zakres D15:E16).

### **Udziały pacjentów otrzymujących poszczególne leki**

Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia znajdują się w arkuszu „Resource use and costs” w modelu (zakresy C12:F25 i I12:L25).

### **Dażkowanie leków**

Dawkowanie leków wchodzących w skład porównywanych interwencji uwzględniono w arkuszu „Unit costs” w modelu (zakresy E11:E16). Elementem pozwalającym na uwzględnienie bądź pominięcie danych z badania EXTREME odnoszących się do zużycia cetuksymabu jest komórka C27 w arkuszu „Resource use and costs”. W analizie podstawowej przyjęta jest wartość „Yes”, w scenariuszu 5 analizy wrażliwości testowana jest wartość „No”.

Dawkowanie leków stosowanych po wystąpieniu progresji choroby uwzględniono w arkuszu „Unit costs” w modelu (zakres E23:E28).

#### **Zużycie zasobów związane z podaniem leków**

Parametry analizy podstawowej znajdują się w arkuszu „Resource use and costs” w modelu (zakresy C42:C55 i F42:F55).

#### **Zużycie zasobów związane z monitorowaniem stanu pacjenta**

Zużycie zasobów związanych z monitorowaniem leczenia uwzględniono w arkuszach „Koszt wizyt specjalistycznych” oraz „Koszt badań obrazowych”. Dane te wykorzystuje arkusz „Resource use and costs” (komórki C85, C88, C89 dla okresu przed progresją oraz komórki F85, F88, F89 dla okresu po progresji).

#### **Zużycie pozostałych zasobów związanych ze świadczeniami wykonywanymi po stwierdzeniu progresji choroby (radioterapia, operacje chirurgiczne, hospicjum)**

Zużycie zasobów związanych ze świadczeniami wykonywanymi po stwierdzeniu progresji choroby - radioterapia, operacje chirurgiczne, hospicjum) uwzględniono w arkuszach „Radioterapia i leczenie chirurgiczne” oraz „Hospicjum”. Dane te wykorzystuje arkusz „Resource use and costs” (komórki F86 oraz C35:C36).

#### **Koszty leków**

Szczegółowe obliczenia kosztów leków znajdują się w arkuszu „Ceny leków” w modelu.

Koszty leków wchodzących w skład porównywanych interwencji obliczone w arkuszu „Ceny leków” wykorzystywane są w arkuszu „Unit costs” (zakres C11:C16).

Koszty leków stosowanych po progresji choroby obliczone w arkuszu „Ceny leków” wykorzystywane są w arkuszu „Unit costs” (zakres C23:C28).

Koszty leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych obliczone w arkuszu „Ceny leków” wykorzystywane są w arkuszu „Koszty AE”.

#### **Koszty związane z prowadzonym leczeniem**

Koszty procedury związanej z podaniem leczenia szacowano w arkuszu „Podanie leków” (analiza podstawowa). Koszty te wykorzystywane są w arkuszu „Unit costs” (zakres C35:C36). W arkuszu „Analiza scenariuszowa” przedstawiono zestaw wartości dla analizy wrażliwości (przyjęcie kosztów podania takich, jak w programie lekowym, wynikających z załącznika 1k (1) do zarządzenia Zarządzenie Nr 75/2018/DGL z dnia 31 lipca 2018).

### **Konsultacje ze specjalistą w dziedzinie onkologii**

Koszty konsultacji ze specjalistą w dziedzinie onkologii szacowano w arkuszu „Koszt wizyt specjalistycznych”. Koszty te wykorzystywane są w arkuszu „Unit costs” (komórka C37).

### **Badania obrazowe (TK i MRI)**

Koszty badań obrazowych szacowano w arkuszu „Koszty badań obrazowych”. Koszty te wykorzystywane są w arkuszu „Unit costs” (zakres C40: C41).

### **Koszty leczenia po stwierdzeniu progresji choroby**

Koszty radioterapii szacowano w arkuszu „Radioterapia i lecz. chirurgicz”. Koszty te wykorzystywane są w arkuszu „Unit costs” (komórka C29).

Koszty leczenia chirurgicznego szacowano w arkuszu „Radioterapia i lecz. chirurgicz”. Koszty te wykorzystywane są w arkuszu „Unit costs” (komórka C30).

Koszty hospicjum szacowano w arkuszu „Hospicjum”. Koszty te wykorzystywane są w arkuszu „Unit costs” (komórka C39).

### **Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**

Parametry analizy podstawowej znajdują się w arkuszu „Koszty AE” i wykorzystywane w arkuszu „Resource use and cost” (zakres C96: C109). W związku z dużą niepewnością oszacowania kosztów w analizie wrażliwości testowano szeroki, 25% zakres zmienności.

# Aneks 5 - metodyka i wyniki badania ankietowego

## Cel i zakres badania

Celem badania ankietowego było uzyskanie obrazu aktualnego leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w Polsce. Odpowiedzi posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego. Pod uwagę brano jedynie te odpowiedzi, które wydawały się spójne (z zapisami programu, z innymi odpowiedziami w ankiecie itd.) i prawdopodobne.

## Metodyka

Ankiety w formie pisemnej (plików pdf) przesłano ekspertom klinicznym w dziedzinie onkologii (dane osobowe nieudostępnione w związku z RODO)

Eksperti udzielali odpowiedzi w formie pisemnej.

Ankiety składała się z 2 części:

**CZĘŚĆ I - OBECNA PRAKTYKA KLINICZNA** - opisująca obecne standardy opieki nad pacjentami z rakiem głowy i szyi w postaci nawracającej lub z przerzutami.

**CZĘŚĆ II - LECZENIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH** - mająca na celu oszacowanie kosztów leczenia działań niepożądanych

## Wyniki

1. Prosimy o podanie, ile wizyt ambulatoryjnych oraz ile dni hospitalizacji odbywa przeciętny pacjent z r/m SOCHN w ciągu 1 miesiąca leczenia, w zależności od stosowanych preparatów lub schematów leczenia. (tj. ile razy w ciągu miesiąca przeciętnie pacjent pojawia się w ambulatorium oraz ile dni spędza w szpitalu w związku z podawaniem każdej z wymienionych form terapii? Każdy wiersz dotyczy jednego typu leczenia u jednego pacjenta, a więc możliwe są wizyty ambulatoryjne i pobyt w szpitalu u tego samego pacjenta).

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* Z uwzględnieniem długości cyklu w modelu (3 tygodnie).

2. W tabeli poniżej prosimy o oszacowanie odsetka pacjentów z rakiem r/m SOCHN otrzymujących dany typ świadczenia szpitalnego w ramach podawania chemioterapii. Suma wpisanych wartości musi być równa 100%.

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3. Prosimy o podanie częstości (liczby) konsultacji onkologicznych w trybie ambulatoryjnym, jakie pacjent z rakiem r/m SOCHN otrzymuje w czasie 1 roku leczenia ([Redacted]). Możliwe jest podanie różnych częstości zależnie od stanu choroby, w którym znajduje się pacjent (choroba stabilna lub progresja choroby). Pytanie nie dotyczy procedur wykonywanych w trakcie hospitalizacji związanych z podawaniem chemioterapii.

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* Z uwzględnieniem długości cyklu w modelu (3 tygodnie).

4. W tabeli poniżej prosimy o oszacowanie odsetka pacjentów z rakiem r/m SOCHN otrzymujących poszczególne typy ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Suma wpisanych wartości musi być równa 100%.


5. Prosimy o podanie średniej liczby godzin, jakie pacjent z rakiem r/m SOCHN otrzymuje w ciągu tygodnia w ramach pielęgniarskiej opieki domowej. Możliwe jest podanie różnych liczb zależnie od stanu choroby, w którym znajduje się pacjent (choroba stabilna lub progresja choroby). Pytanie nie dotyczy procedur wykonywanych w trakcie hospitalizacji związanych z podawaniem chemioterapii.


\* Z uwzględnieniem długości cyklu w modelu (3 tygodnie).

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, głównym elementem monitorowania skuteczności leczenia jest wykonywanie badań obrazowych metodami TK lub MR nie rzadziej niż co 3 miesiące. W kolejnych pytaniach prosimy o określenie parametrów opisujących oba świadczenia, mając na uwadze przytoczone założenie programu lekowego.

6. Prosimy określić jaki odsetek pacjentów z rakiem r/m SOCHN poddawany jest badaniu TK?


7. Prosimy o podanie częstości (liczby) badań TK, jakie pacjent z rakiem r/m SOCHN otrzymuje w czasie 1 roku leczenia ( ). Możliwe jest podanie różnych częstości zależnie od stanu choroby, w którym znajduje się pacjent (choroba stabilna lub progresja choroby).



[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* Z uwzględnieniem długości cyklu w modelu (3 tygodnie).

8. Pytanie dotyczy wyłącznie pacjentów z rakiem r/m SCCHN, którzy mają wykonywane TK. Prosimy o oszacowanie udziału procentowego zużycia wymienionych w tabeli świadczeń (zależy nam na podaniu orientacyjnych udziałów najczęściej wykonywanych świadczeń, duża liczba wymienionych świadczeń wynika ze znacznych różnic w ich wycenie).

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9. Prosimy określić jaki odsetek pacjentów z rakiem r/m SCCHN poddawany jest badaniu MR?:

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10. Prosimy o podanie częstości (liczby) badań MR, jakie pacjent z rakiem r/m SCCHN otrzymuje w czasie 1 roku leczenia ([REDACTED]).
- [REDACTED].
- Możliwe jest podanie różnych częstości zależnie od stanu choroby, w którym znajduje się pacjent (choroba stabilna lub progresja choroby).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* Z uwzględnieniem długości cyklu w modelu (3 tygodnie).

11. Pytanie dotyczy wyłącznie pacjentów z rakiem r/m SCCHN, którzy mają wykonywane MR. Prosimy o oszacowanie udziału procentowego zużycia wymienionych w tabeli świadczeń (zależy nam na podaniu orientacyjnych udziałów najczęściej wykonywanych świadczeń, duża liczba wymienionych świadczeń wynika ze znacznych różnic w ich wycenie). Suma wpisanych wartości musi być równa 100%

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12. Prosimy określić jaki odsetek pacjentów z rakiem r/m SCCHN w stanie progresji poddawany jest radioterapii (wg badania EXTREME 10,2%):

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

13. Pytanie dotyczy wyłącznie pacjentów z rakiem r/m SCCHN w stanie progresji, którzy poddawani są radioterapii. W tabeli poniżej prosimy o oszacowanie udziału procentowego zużycia poszczególnych rodzajów radioterapii, który Państwa zdaniem otrzymują pacjenci (zależy nam na podaniu orientacyjnych udziałów najczęściej wykonywanych świadczeń, duża liczba świadczeń wynika ze znacznych różnic w ich wycenie). Suma wpisanych wartości musi być równa 100%.

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

14. Czy pacjenci z rakiem r/m SCCHN w stanie progresji mają szansę otrzymać w ciągu 1 roku leczenia ([REDACTED] [REDACTED]) więcej niż 1 cykl radioterapii? Jeśli tak to prosimy o określenie tej liczby.

Tak     Nie

[REDACTED]

15. Prosimy określić jaki odsetek pacjentów z rakiem r/m SCCHN w stanie progresji poddawany jest leczeniu chirurgicznemu (wg badania EXTREME 3,2%):


16. Prosimy o oszacowanie odsetka pacjentów poddawanych hospitalizacji w przypadku stwierdzenia poszczególnych objawów niepożądanych oraz określenie typowej długości hospitalizacji, o ile rubryka nie jest uzupełniona (podane wartości pochodzą ze statystyk JGP za 2015 r, puste miejsca oznaczają, że nie odnotowano hospitalizacji oznaczonej kodem ICD-10 przypisanym do danego zdarzenia).



\* W związku z bardzo dużą rozbieżnością danych nie obliczono średnie). W modelu przyjęto wartości określone przez eksperta (jako bardziej prawdopodobne).

17. Jak wygląda standardowy schemat leczenia w przypadku pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane niewymagające hospitalizacji? Prosimy opisać schemat leczenia uwzględniając: nazwę leku, dawkę i czas stosowania, np.: „Filgrastym podawany codziennie w dawce 0,5 mln IU (5 µg)/kg mc./dobę do ustąpienia stanu maksymalnego zmniejszenia ilości neutrofilów oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych (czas trwania terapii ok. 14 dni).”

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## **Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych**

Ankieta miała na celu uzyskanie obrazu aktualnego leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w Polsce i nie zawierała pytań, na które odpowiedzi mogły być zmienione przez konflikt interesów ankietowanych.

## Aneks 6 - wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ

Tab. 71. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarym.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCZYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SP. Z O.O. SP. KOMANDYTOWA	55,28 PLN
Kujawsko-Pomorski	NZDZDOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19 PLN
Lubelski	UBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICIUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	56,19 PLN
Lubuski	HOSPICIUM ŚW. KAMILA	44,10 PLN
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BĘŁCHATOWIE	56,19 PLN
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICIUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	56,19 PLN
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICIUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	56,19 PLN
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	47,30 PLN
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNICIE	52,00 PLN
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH HOSPICIUM "DOM OPATRZNOŚCI BOŻEJ" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ/	56,19 PLN
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19 PLN
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM"	56,19 PLN
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	52,00 PLN
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICIUM ELBLĄSKIEGO	56,19 PLN
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19 PLN
Zachodniopomorski	HOSPICIUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	50,00 PLN
	<b>Mediana</b>	<b>56,19 PLN</b>

**Tab. 72. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym.**

<b>Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia</b>	<b>Nazwa świadczenia</b>	<b>Średnia cena produktu</b>
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCZYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SP. Z O.O. SP. KOMANDYTOWA	55,28 PLN
Kujawsko-Pomorski	NZDZDOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19 PLN
Lubelski	UBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	48,54 PLN
Lubuski	HOSPICJUM ŚW. KAMILA	47,00 PLN
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BEŁCHATOWIE	56,19 PLN
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	50,57 PLN
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	56,19 PLN
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	47,30 PLN
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIEM	52,00 PLN
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH HOSPICJUM "DOM OPATRZNOŚCI BOŻEJ" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ/	56,19 PLN
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19 PLN
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM"	56,19 PLN
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	49,70 PLN
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO	52,00 PLN
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19 PLN
Zachodniopomorski	HOSPICJUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	45,00 PLN
<b>Mediana</b>		<b>53,64 PLN</b>



## Spis rysunków

Rys. 1. Wykres rozrzutu (koszt/QALY) dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza bez RSS. ....	70
Rys. 2. Krzywa akceptowalności (koszt/QALY) dla CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza bez RSS. ....	71
Rys. 3. Wykres rozrzutu (koszt/LYG) dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza bez RSS. ....	71
Rys. 4. Krzywa akceptowalności (koszt/LYG) dla CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza bez RSS. ....	72
Rys. 5. Wykres rozrzutu (koszt/QALY) dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza z RSS. ....	72
Rys. 6. Krzywa akceptowalności (koszt/QALY) dla CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza z RSS. ....	73
Rys. 7. Wykres rozrzutu (koszt/LYG) dla porównania CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza z RSS. ....	73
Rys. 8. Krzywa akceptowalności (koszt/LYG) dla CET+PLA+5-FU vs PLA+5-FU - analiza z RSS. ....	74
Rys. 9. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. ....	79
Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. ....	82

## Spis tabel

Tab. 1. Koszt opakowania leku Erbitux <sup>®</sup> . .....	10
Tab. 2. Oszacowanie parametrów rozkładu Weibulla - parametry podstawowe. ....	14
Tab. 3. Oszacowanie parametrów rozkładu Weibulla - parametry wykorzystane w analizie wrażliwości. ....	15
Tab. 4. Przyjęte parametry w zakresie profilu bezpieczeństwa - analiza podstawowa i analiza wrażliwości. ....	15
Tab. 5. Współczynniki algorytmu mapowania QLQ-C30 na EQ-5D (Kind 2005). ....	16
Tab. 6. Wartości użyteczności przyjęte w modelu. ....	17
Tab. 7. Udział pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia. ....	18
Tab. 8. Dawkowanie leków wchodzących w skład porównywanych interwencji. ....	19
Tab. 9. Dawkowanie leków stosowanych po wystąpieniu progresji choroby. ....	20
Tab. 10. Zużycie zasobów związane z podaniem leczenia w przeliczeniu na cykl. ....	21
Tab. 11. Zużycie zasobów związane z diagnostyką (kwalifikacją i monitorowaniem leczenia) - udział pacjentów monitorowanych przez TK lub MRI. ....	22
Tab. 12. Zużycie zasobów związane z diagnostyką (kwalifikacją i monitorowaniem leczenia) - częstość świadczeń przed stwierdzeniem progresji choroby. ....	22
Tab. 13. Zużycie zasobów związane z diagnostyką (kwalifikacją i monitorowaniem leczenia) - częstość wykonywania świadczeń po stwierdzeniu progresji choroby. ...	23
Tab. 14. Zużycie zasobów związanych ze świadczeniami wykonywanymi po stwierdzeniu progresji choroby - radioterapia, operacje chirurgiczne, hospicjum). ....	24
Tab. 15. Koszty leków wchodzących w skład porównywanych interwencji. ....	26
Tab. 16. Koszty leków stosowanych po wystąpieniu progresji choroby. ....	27
Tab. 17. Koszty leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych. ....	28
Tab. 18. Wycena procedury związanej z podaniem leczenia. ....	29
Tab. 19. Wycena konsultacji ze specjalistą w dziedzinie onkologii. ....	30
Tab. 20. Wycena badań obrazowych - tomografia komputerowa (TK) ....	31
Tab. 21. Wycena badań obrazowych - rezonans magnetyczny (MRI). ....	31
Tab. 22. Wycena kosztów leczenia po stwierdzeniu progresji - radioterapia. ....	32
Tab. 23. Wycena kosztów leczenia po stwierdzeniu progresji - operacje chirurgiczne. ....	33
Tab. 24. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne - udział pacjentów objętych świadczeniami i. ....	33
Tab. 25. Wycena kosztów leczenia po stwierdzeniu progresji - hospicjum. ....	34
Tab. 26. Udział pacjentów hospitalizowanych z powodu zdarzeń niepożądanych i typowy czas trwania hospitalizacji. ....	35
Tab. 27. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia. ....	36
Tab. 28. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia - morfologia krwi. ....	36

Tab. 29. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia. ....	37
Tab. 30. Koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia - morfologia krwi. ....	37
Tab. 31. Koszt leków podawanych z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia. ....	38
Tab. 32. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu neutropenii (gorączki neutropenicznej) w 3. i 4. stopniu nasilenia morfologia krwi i koszty leków. ....	38
Tab. 33. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu trombocytopenii w 3. i 4. stopniu nasilenia. ....	39
Tab. 34. Koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu trombocytopenii w 3. i 4. stopniu nasilenia - morfologia krwi. ....	39
Tab. 35. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu M/S/D w 3. i 4. stopniu nasilenia. ....	40
Tab. 36. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu M/S/D w 2., 3. i 4. stopniu nasilenia - koszty leków. ....	40
Tab. 37. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu nudności i wymiotów w 3. i 4. stopniu nasilenia. ....	41
Tab. 38. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu nudności i wymiotów w 2., 3. i 4. stopniu nasilenia - koszty leków. ....	41
Tab. 39. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu gorączki w 3. lub 4. stopniu nasilenia. ..	42
Tab. 40. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu gorączki w 3. lub 4. stopniu nasilenia - koszty leków. ....	42
Tab. 41. Całkowity koszt hospitalizacji z powodu wysypki/rumienia w 3. lub 4. stopniu nasilenia. ....	43
Tab. 42. Całkowity koszt leczenia ambulatoryjnego z powodu wysypki/rumienia w 3. lub 4. stopniu nasilenia - koszty leków. ....	43
Tab. 43. Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przyjętych w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości. ....	43
Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości. ....	45
Tab. 45. Wyniki analizy podstawowej. ....	49
Tab. 46. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 1A - parametry krzywych OS i PFS: wartości maksymalne. ....	50
Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 1B - parametry krzywych OS i PFS: wartości minimalne. ....	51
Tab. 48. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 2A: udział pacjentów doświadczających AE: wartości minimalne. ....	52
Tab. 49. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 2B: udział pacjentów doświadczających AE: wartości maksymalne. ....	53
Tab. 50. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 3A: wartości użyteczności minimalne. ....	54
Tab. 51. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 3B: wartości użyteczności maksymalne. ...	55

Tab. 52. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 3C: zróżnicowanie wartości użyteczności pomiędzy grupą CET+PLA+5-FU a grupą PLA+5-FU. ....	56
Tab. 53. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 4: podanie cetuksymabu po progresji. ....	57
Tab. 54. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 5: brak uwzględnienia realnego zużycia cetuksymabu z badania EXTREME. ....	58
Tab. 55. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 6: zużycie zasobów związanych z podaniem leków zgodne z wynikami ankiety. ....	59
Tab. 56. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 7: koszt podania leków zgodny z wyceną dla programów lekowych. ....	60
Tab. 57. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 8: pominięcie kosztów hospicjum. ....	61
Tab. 58. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 9A: niższe o 25% koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	62
Tab. 59. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 9B: wyższe o 25% koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	63
Tab. 60. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 10: brak dyskontowania kosztów i efektów. ....	64
Tab. 61. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusz 11: powierzchnia ciała równa 1,83 m <sup>2</sup> . ....	65
Tab. 62. Podsumowanie jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant bez RSS. ....	66
Tab. 63. Podsumowanie jednoczynnikowej analizy wrażliwości - wariant z RSS. ....	68
Tab. 64. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie EMBASE/Medline (Elsevier), 14.08.2018. ....	78
Tab. 65. Prace włączone do opracowania - przegląd wartości użyteczności. ....	80
Tab. 66. Wartości użyteczności w przeglądzie Meregaglia 2017. ....	80
Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE/Medline (Elsevier), 14.08.2018. ....	81
Tab. 68. Prace włączone do opracowania. ....	83
Tab. 69. Prace wykluczone z opracowania. ....	83
Tab. 70. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i różnicujących porównywane technologie w analizie podstawowej. ....	86
Tab. 71. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym. ....	102
Tab. 72. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym. ....	103

# Bibliografia

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016
- AWA cabozatinib** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cabometyx (cabozantinib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki ICD-10 C64”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.11.2017.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2017/051/AWA/049\\_050\\_051\\_AWA\\_OT\\_4351\\_11\\_2017\\_Cabometyx\\_\[cabozantinib\]\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2017/051/AWA/049_050_051_AWA_OT_4351_11_2017_Cabometyx_[cabozantinib]_BIP.pdf) [dostęp: 22.08.2018]
- AWA kobimetynib** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cotellix (kobimetynib) we wskazaniu: czerniak złośliwy skóry (ICD - 10 C43). Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.27.2016.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2016/181/AWA/181\\_AWA\\_OT\\_4350\\_27\\_Cotellix\\_\[kobimetynib\]\\_2016\\_10\\_14\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2016/181/AWA/181_AWA_OT_4350_27_Cotellix_[kobimetynib]_2016_10_14_BIP.pdf) [dostęp: 22.08.2018]
- AWA niwolumab** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.30.2016.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2016/186/AWA/186\\_AWA\\_OT\\_4351\\_30\\_2016\\_Opdivo\\_rak\\_nerki\\_KLa\\_AZa\\_AgB\\_2016.11.10.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2016/186/AWA/186_AWA_OT_4351_30_2016_Opdivo_rak_nerki_KLa_AZa_AgB_2016.11.10.pdf) [dostęp: 22.08.2018]
- AWA olaparyb** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.1/2016  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2016/002/AWA/002\\_AWA\\_OT\\_4351.1.2016\\_Lynparza\\_2016.03.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2016/002/AWA/002_AWA_OT_4351.1.2016_Lynparza_2016.03.18.pdf) [dostęp: 22.08.2018]
- Kind 2005** Kind P. Measuring the value of quality of life in cancer: An index based on EORTC QLQC-30 Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S, 2005: 6013
- NICE 2008** ERG Report. Cetuximab for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). November 2008
- NICE 2009** <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/resources/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2> [dostęp: 22.08.2018]
- NICE 2017** Cetuximab for the treatment of metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (review of TA172)  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta473/documents/committee-papers> [dostęp: 22.08.2018]
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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 o raz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

**Ustawa  
refundacyjna  
2011**

**Zysk 2013**

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)

Zysk R, Niewada M. Ocena ekonomiczna efektywności leczenia przeciwnowotworowego – specyfika i wyzwania pomiaru korzyści zdrowotnych w onkologii. Onkologia w praktyce klinicznej 2013, tom 9, nr 2, 41-52.