



IGNORANTIA NOCET

Lutathera[®] (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 26.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

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

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

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	18
6. Technika analityczna.....	18
7. Modelowanie.....	19
7.1. Struktura modelu.....	20
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	22
7.3. Jakość życia w modelu.....	30
7.4. Horyzont czasowy w modelu	32
7.5. Dyskontowanie.....	35
8. Analiza kosztów.....	36
8.1. Koszt leków.....	37
8.1.1. Dawkowanie leków.....	38
8.1.2. Ceny leków	39

8.1.3. Zestawienie kosztów leków	43
8.1.4. Koszty przepisania i podania leków	44
8.2. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	45
8.2.1. Nudności	47
8.2.2. Biegunka	47
8.2.3. Trombocytopenia	48
8.2.4. Zapalenie jamy ustnej	49
8.2.5. Zmęczenie/Astenia	49
8.2.6. Zakażenia	50
8.2.7. Anemia	52
8.2.8. Hiperglikemia	53
8.2.9. Ból brzucha	54
8.2.10. Neutropenia	55
8.2.11. Nadciśnienie tętnicze	56
8.2.12. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	59
8.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	60
8.4. Koszty premedykacji	61
8.5. Całkowity koszt różniący	62
9. Założenia i dane wejściowe	63
10. Wyniki analizy	71
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	71

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	75
10.3. Analiza CUR	79
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	80
11.1. Analiza wartości skrajnych	81
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	89
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	94
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	95
13. Walidacja modelu	97
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	98
13.2. Walidacja konwergencji.....	101
14. Ograniczenia i założenia	102
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	104
16. Dyskusja	105
17. Załączniki	107
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	107
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	107
17.1.2. Strategia wyszukiwania	107
17.1.3. Selekcja badań.....	108
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy	110
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	110

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	111
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	111
17.2.2. Strategia wyszukiwania	112
17.2.3. Selekcja badań.....	113
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	115
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	115
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	116
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	116
18. Spis tabel	119
19. Spis rysunków	124
20. Bibliografia.....	126

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACEI	ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i> - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> - leki blokujące receptor AT ₁ dla angiotensyny II
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire</i> – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów zawierający 30 pytań i składający się z 5 skal funkcjonalnych
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EWE	ewerolimus
G	ang. <i>grading</i> – stopień dojrzałości histologicznej
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GEP-NET	ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors</i> - guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego, guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe
GRFoma	Guz wydzielający somatoliberynę
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDL	ang. <i>high-density lipoproteins</i> – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Skrót	Rozwinięcie
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
Ki-67	ang. <i>Ki-67 proliferative index</i> – indeks proliferacji
KM	Kaplana-Meiera
LDL	ang. <i>low-density lipoproteins</i> – lipoproteiny o niskiej gęstości
Lu	ang. <i>lutetium</i> - lutet
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – skorygowane porównanie pośrednie
MBq	Mega Bekerel – jednostka miary aktywności promieniotwórczej
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
pNETs	ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumors</i> – guzy neuroendokrynnie trzustki
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SUN	sunitynib
TTD	ang. <i>time to deterioration</i> – czas do pogorszenia jakości życia
VIPoma	Zespół Verner-Morrisona
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE). Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ dorośli chorzy z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi trzustki, [REDACTED] [REDACTED], z chorobą o przebiegu postępującym.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy ewerolimusu lub sunitynibu nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi, mediana czasu wolnego od progresji wynosi około 13 miesięcy dla sunitynibu i 11/14 miesięcy (pacjenci poddani uprzednio chemioterapii/pacjenci bez chemioterapii) dla ewerolimusu, natomiast mediana przeżycia całkowitego wynosi 39 miesięcy dla sunitynibu i 44 miesiące dla ewerolimusu. Stosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ma na celu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. ewerolimusem (EWE) oraz sunitynibem (SUN), finansowanymi w ramach Programu lekowego: *Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)*.

Do oceny opłacalności stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących doniesień naukowych: jednoramiennego badania *ERASMUS* dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz randomizowanych badań *RADIANT-3* i *A618111* (publikacja Raymond 2011) odpowiednio dla ewerolimusu i sunitynibu, przy pomocy których dokonano porównania wnioskowanej technologii z komparatorami po dopasowaniu populacji (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC). Należy podkreślić, iż w ramach wyszukania badań dla technologii wnioskowanej oraz komparatorów przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono takich, z wykorzystaniem których możliwe byłoby przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub porównania pośredniego ze wspólną technologią referencyjną. Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną oraz dostępność jedynie zbiorczych danych w ramach efektywności klinicznej dla ewerolimusu oraz sunitynibu, możliwe było jedynie proste zestawienie wyników bez dopasowania (*naïve*). Niemniej postanowiono w ramach *Analizy klinicznej* przedstawić dodatkowo porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC) dla porównywanych interwencji, jako techniki syntezy danych w zakresie skuteczności dopuszczanej (w przypadku braku odpowiednich badań) zapisami wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility ratio*, CUR).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*) dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie

kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty premedykacji. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariantcie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs EWE

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

[Redacted text]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z ewerolimusem mają następujące parametry:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs SUN

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z sunitynibem mają następujące parametry:

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, produkt leczniczy Lutathera® może być uznawany za terapię o wysokiej skuteczności w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki. W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie technologii wnioskowanej zamiast komparatorów wiąże się z generowaniem dodatkowego wyniku zdrowotnego QALY oraz wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia wnioskodawca proponuje instrument podziału ryzyka [REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę ultrazadkie wskazanie do stosowania leku Lutathera®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność oraz brak alternatywnych metod leczenia, finansowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do poszerzenia spektrum terapeutycznego, co umożliwi lekarzom wybór najlepszej interwencji w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera®) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi trzustki, [REDACTED] [REDACTED] z chorobą o przebiegu postępującym.

Interwencja:

- ⊕ ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lu).

Komparatory:

- ⊕ ewerolimus (EWE),
- ⊕ sunitynib (SUN).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym [Analiza kliniczna].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanego od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania po dostosowaniu populacji (MAIC) dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE względem ewerolimusu i sunitynibu stosowanych w Polsce w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności przedstawione w oparciu o model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Profil bezpieczeństwa

[Redacted text block]

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie

ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy **kosztów-efektywności** (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs EWE lub SUN w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia otrzymany od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED]

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Z uwagi na to, iż jednoramienne badanie *ERASMUS* jest jedynym potwierdzającym skuteczność wnioskowanej technologii w populacji docelowej, brak jest możliwości oszacowania relatywnego efektu terapeutycznego w porównaniu z komparatorami na podstawie porównań bezpośrednich lub pośrednich ze wspólnym ramieniem referencyjnym. W związku z tym, aby nie ograniczać analizy do prostego zestawienia ramion wyodrębnionych z badań randomizowanych dla komparatorów (*RADIANT-3* dla EWE i *A6181111* dla SUN) oraz z badania jednoramiennego dla ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, postanowiono przeprowadzić porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC). Analiza ta ma tą przewagę nad porównaniem typu *naïve*, że niweluje różnice w charakterystykach populacji włączonych do badań, przez co ogranicza błąd estymacji efektu terapeutycznego wynikający z heterogeniczności badanych grup.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

1 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2 [Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE [*NICE technology appraisal*] skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii

medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni,

[REDACTED]

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładnie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w

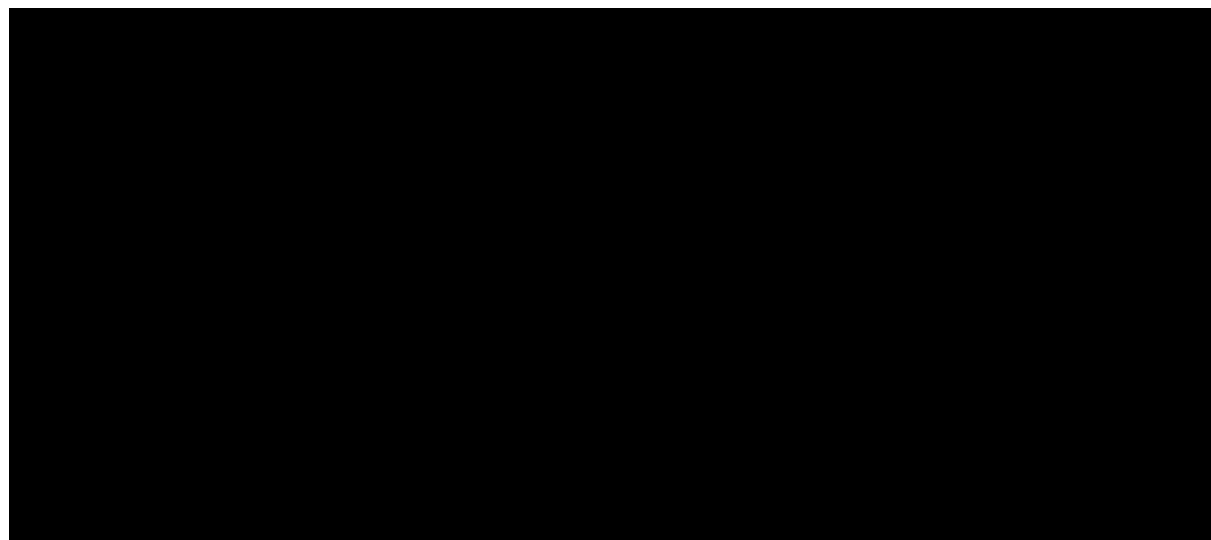
badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera (w badaniu klinicznym wykazano przewagę w zakresie OS wnioskowanej technologii względem komparatorów).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym)

ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

8. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty przepisania i podania leków;
- ⊕ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszty premedykacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 7.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 7.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w Programie lekowym	Ewerolimus oraz sunitynib refundowane są w ramach programu lekowego. Przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt Lutathera® również refundowany będzie w ramach programu lekowego. W związku z czym przyjęto, iż koszt kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym stanowi koszt nieróżniący oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *wnioskowanego programu lekowego, ChPL Lutathera®, ChPL Afinitor®, ChPL Sutent®, danych dostarczonych przez Zamawiającego, RADIANT-3, Raymond 2011, Leppert 2003, WHO, ChPL Loperamid WZF®, Potemski 2013, Katalogu Grup JGP, Medonet, ChPL Hascovir®, ChPL Heviran®, Larkin 2010, ChPL Flucofast®, ChPL Fluconazole Polfarmex®, ChPL Metronidazol Polpharma®, ChPL Vancomycin-MIP®, Walewski 2011, ChPL Aranesp®, ChPL Binocrit®, ChPL NeoRecormon®, Singer 2007, Tatoń 2004, WHO 1986, ChPL Tabcin Trend®, ChPL Accofil®, Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filgrastim, ChPL Neupogen®, Wytocznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.*

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ oraz Wykazu leków refundowanych.* Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne (a) i (b), Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna].

8.1. Koszt leków


Do obliczenia kosztu stosowania leków konieczne było określenie ich dawkowania oraz wyznaczenie cen jednostkowych. Dodatkowo, w analizie podstawowej uwzględniono RDI.






8.1.1. Dawkowanie leków

¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lutathera®* i *wnioskowanego programu lekowego* określono, że w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym ¹⁷⁷Lu-DOTATATE podawany jest w dawce wynoszącej 7 400 MBq. Zalecany schemat leczenia obejmuje do 4 infuzji. Zalecany odstęp pomiędzy każdym podaniem wynosi 8 tygodni. Postępowanie z ciężkimi lub nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania podawania leku, wydłużenia odstępu pomiędzy dawkami z 8 tygodni maksymalnie do 16 tygodni, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem Lutathera®. Dawka jednorazowa z odstępem 8-tygodniowym była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Dawkowanie to jest również zgodne z dawkowaniem opisanym we *wnioskowanym programie lekowym*. W analizie podstawowej przyjęto zatem dawkowanie zgodne z ChPL i *Analizą kliniczną* tj. jednorazowa dawka z 8-tygodniowym odstępem pomiędzy każdym podaniem.

OKTREETYD KRÓTKODZIAŁAJĄCY

Zgodnie z *ChPL Sandostatin®* dawka oktreotydu krótkodziałającego posiadającego postać roztworu do wstrzykiwań wynosi 0,05 mg na dobę. Krótkodziałające analogi somatostatyny stosuje się w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych GEP-NET (m.in. przełomu rakowiaka), w okresie okołoperacyjnym lub w wybranych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia długodziałającymi analogami w celu oceny tolerancji leku. 

EWEROLIMUS

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor®* i *Programu lekowego leczenia wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki* określono, iż w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym dzienna dawka ewerolimusu wynosi 10 mg. Leczenie należy kontynuować tak

długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Dawka taka była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Dlatego też w ramach niniejszej analizy przyjęto dawkowanie ewerolimusu w wysokości 10 mg/dzień.

SUNITYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sutent®* i *Programu lekowego leczenia wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki* określono, iż w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym dzienna dawka sunitynibu wynosi 37,5 mg. W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę. Dawka w wysokości 37,5 mg/dzień była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 8.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Jednorazowa dawka leku	Dawkowanie leku w cyklu
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	7 400 MBq	7 400 MBq (co drugi cykl)
Oktreotyd krótkodziałający	0,05 mg	1,40 mg
Ewerolimus	10 mg	280 mg
Sunitynib	37,5 mg	1 050 mg

8.1.2. Ceny leków

¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem

wskazanym w rozdziale 17.3. W związku z powyższym przyjęto, że lek Lutathera® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

Cenę zbytu netto leku Lutathera® otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [Dane dostarczone przez Zamawiającego]. Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej). Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ.

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do

Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ.

Wartości poszczególnych cen leku prezentują poniższe tabele (Tabela 9. oraz Tabela 10.).

OKTREETYD KRÓTKODZIAŁAJĄCY

Oktreotyd krótkodziałający podobnie jak oktreotyd długodziałający i lanreotyd jest obecnie finansowany zarówno w aptece na receptę jak i katalogu leków stosowanych w chemioterapii.

Ceny leków zgodne z Wykazem leków refundowanych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9.).

EWEROLIMUS

Komparator jest obecnie finansowany zarówno w aptece na receptę jak i w programie lekowym. W przypadku listy aptecznej ewerolimus wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Natomiast w przypadku programu lekowego substancja ta wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wskazania objęte refundacją dla ewerolimusu finansowanego w ramach listy aptecznej obejmują leczenie stanu po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz stanu po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Natomiast dla ewerolimusu finansowanego w ramach programu lekowego jednym ze wskazań refundacyjnych jest leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki. Wskazanie objęte refundacją dla ewerolimusu finansowanego w ramach programu lekowego bliższe jest wnioskowanemu wskazaniu, tj. leczeniu

nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym. W związku z powyższym w niniejszej analizie postanowiono uwzględnić cenę ewerolimusu na podstawie wyceny z katalogu leków dostępnych w ramach programu lekowego dla prezentacji, których zakres wskazań objętych refundacją jest najbardziej zbliżony do wnioskowanego wskazania refundacyjnego. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9.).

Dodatkowo oszacowano koszt leku na podstawie danych refundacyjnych, wykorzystując informacje o liczbie refundowanych miligramów ewerolimusu w programach lekowych B.10 i B.53 w 2020 roku [*Sprawozdanie NFZ*] oraz kwotę refundacji produktów zawierających EWE i finansowanych w niniejszych programach lekowych [*Dane refundacyjne*]. Ceny leku zgodne z *Danymi refundacyjnymi* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9.).






SUNITYNIB

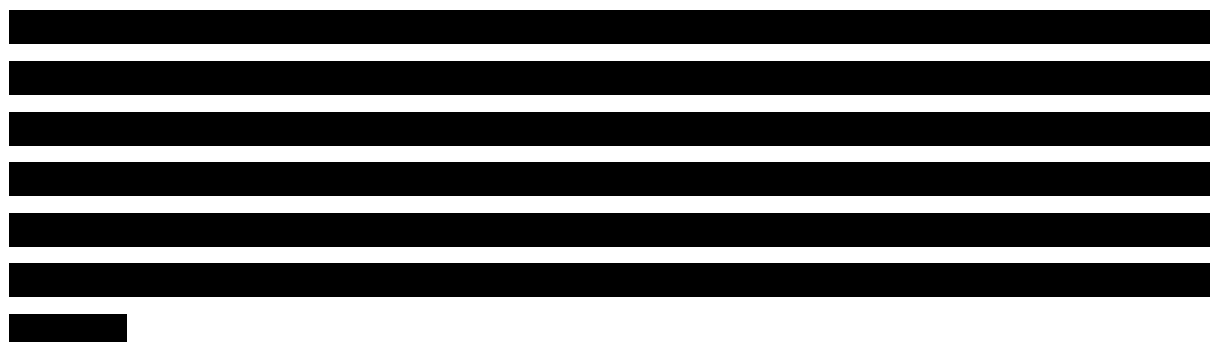
Komparator jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9.).

Dodatkowo oszacowano koszt leku na podstawie danych refundacyjnych, wykorzystując informacje o liczbie refundowanych miligramów sunitynibu w programach lekowych B.03, B.08, B.10 i B.53 w 2020 roku [*Sprawozdanie NFZ*] oraz kwotę refundacji produktów zawierających SUN i finansowanych w niniejszych programach lekowych [*Dane refundacyjne*]. Ceny leku zgodne z *Danymi refundacyjnymi* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 9.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE					
Na podstawie Obwieszczenia MZ					
Oktreotyd krótkodziałający	Sandostatin®, 100 µg/ml	40,00	43,20	45,36	45,36
Oktreotyd krótkodziałający	Sandostatin®, 50 µg/ml	30,00	32,40	34,02	23,15



Poniżej przedstawiono ceny leków uwzględnionych w analizie podstawowej.

Tabela 12.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Leczenie	Lutathera®		Lutathera®	
	177Lu-DOTATATE	177Lu-DOTATATE	177Lu-DOTATATE	177Lu-DOTATATE
...
...
...	■	■
...				
...	■	■
...	■	■
...				
...	■	■
...	■	■

8.1.4. Koszty przepisania i podania leków

W analizie przyjęto, że koszt podania leków wynika w znacznej mierze z drogi podania (doustnie, dożylnie) co rzutuje na warunki w jakich odbywa się podanie (hospitalizacja, porada ambulatoryjna).

Koszt podania leków wyznaczono zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ programy lekowe*. W przypadku ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, który jest podawany dożylnie, przyjęto, że podanie leku będzie się odbywało w ramach świadczenia 5.08.07.0000003 *Hospitalizacja w trybie*

jednodniowym związana z wykonaniem programu, którego koszt wynosi 486,72 PLN. Koszt podania naliczany jest w ramieniu wnioskowanej technologii do momentu podawania aktywnego leczenia z wykorzystaniem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Po tym okresie, przyjęto, że koszt podania będzie wynosił 0,00 PLN. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym koszt podania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w okresie aktywnego leczenia jest rozliczany w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związana z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 108,16 PLN. Produkty zawierające ewerolimus lub sunitynib refundowane w ramach *Programu lekowego leczenia wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki* występują w postaci kapsułek bądź tabletek. W związku z tym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w celu podania leku. W stosunku do leków zawierających ewerolimus lub sunitynib został zatem przyjęty zerowy koszt podania. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpłynie uwzględnienie kosztu podania EWE oraz SUN na poziomie 108,16 PLN (koszt świadczenia 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związana z wykonaniem programu*).

W oparciu o koszt całkowity podania oraz częstotliwość podawania w cyklu modelu oszacowano średnie koszty podania leków uwzględnionych w analizie. Zostały one zestawione w poniższej tabeli. Koszt podania w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi podania w perspektywie wspólnej.

Tabela 13.

Koszt podania leków na cykl w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej

Technologia medyczna	Koszt podania (PLN)
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE – aktywna terapia lekiem	486,72
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE – po aktywnej terapii lekiem	0,00
EWE	0,00
SUN	0,00

8.2. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, wynikające zarówno ze stosowanego leczenia jak i związane bezpośrednio z chorobą. Zdarzenia te mają wpływ zarówno na koszty leczenia jak i jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu.

Uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia, dla których następnie określono koszt leczenia i wpływ na jakość życia. Zdarzenia niepożądane o nieistotnym wpływie na koszty i jakość życia zostały wykluczone z analizy.

Zdarzenia niepożądane, które zostały uwzględnione w analizie wraz z częstością ich występowania zostały przedstawione w tabeli poniżej:

Tabela 14.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

[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]

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyceniono na podstawie: *NETTER-1*, *RADIANT-3*, *A6181111 (Raymond 2011)*, *Leppert 2003*, *WHO*, *ChPL Loperamid WZF®*, *Potemski 2013*, *Zarządzenia Prezesa NFZ leczenie szpitalne (a) oraz (b)*, *Katalogu Grup JGP*, *Medonet*, *Wykazu leków refundowanych, danych refundacyjnych NFZ*, *ChPL Hascovir®*, *ChPL Heviran®*, *Larkin 2010*, *ChPL Flucofast®*, *ChPL Fluconazole Polfarmex®*, *ChPL Metronidazol Polpharma®*, *ChPL Vancomycin-MIP®*, *Walewski 2011*, *ChPL Aranesp®*, *ChPL Binocrit®*, *ChPL NeoRecormon®*, *Singer 2007*, *Tatoń 2004*, *WHO 1986*, *ChPL Tabcin Trend®*, *ChPL Accofil®*, *Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filgrastim*, *Zarządzenia Prezesa NFZ programy lekowe*, *ChPL Neupogen®*, *Wytucznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego*, *Zarządzenia Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

8.2.1. Nudności

Nudności są często występującym działaniem niepożądanym. Zgodnie z publikacją *Leppert 2003* leczenie chorych jest zindywidualizowane i zależy od przyczyny działania niepożądanego. Autorzy podają, że metodą najbardziej skuteczną jest leczenie farmakologiczne (w tym proinetyki, leki przeciwwymiotne działające na ośrodek wymiotny, leki przeciwwymiotne na wymioty wywołane bodźcami chemicznymi). Zgodnie z publikacją, jednym z najczęściej stosowanych leków farmakoterapii I rzutu jest metoklopramid. Na potrzeby analizy wyceniona została wyłącznie terapia I rzutu. W analizie założono, że chory, u którego wystąpią omawiane objawy, będzie przyjmował metoklopramid w dawce określonej na podstawie informacji zawartych na stronie *Światowej Organizacji Zdrowia*, dawka dobową metoklopramidu wynosi 30 mg. Lek ten można stosować maksymalnie przez 5 dni. Koszt metoklopramidu określono na podstawie informacji umieszczonych na stronie internetowej apteki *Apteline*. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Koszty leczenia nudności

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna	Liczba mg w opakowaniu	Dzienna dawka (mg)	5-dniowy koszt terapii – pers. wspólna	5-dniowy koszt terapii – pers. NFZ
Metoclopramidum	Metoclopramidum Polpharma, tabletki; 10 mg; 50 tabl.	14,49	500	30,00	4,35	0,00

8.2.2. Biegunka

Substancją stosowaną w leczeniu biegunki jest loperamid. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* produktem refundowanym, zawierającym substancję czynną loperamid hydrochloridum, jest preparat *Loperamid WZF®*. Zgodnie z *ChPL* lek ten przyjmuje się w dawce 2 mg na dobę maksymalnie przez 10 dni. Koszt leczenia loperamidem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Koszt leczenia biegunki

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba mg w opakowaniu	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	10-dniowy koszt terapii (PLN) - p. NFZ
Loperamidi hydrochloridum	Loperamid WZF®, tabl., 2 mg, 30 tabl.	7,55	60,00	2,52	1,26

CD – cena detaliczna, mg - miligram

8.2.3. Trombocytopenia

W przypadku wystąpienia trombocytopenii założono, że koszt leczenia tego działania niepożądanego zamyka się w cyklu leczenia i naliczany jest jednorazowo, następnie zastosowane może być leczenie profilaktyczne, którego koszt jest pomijalny.

Na podstawie publikacji *Potemski 2013* określono, że w przypadku łagodnego przebiegu małopłytkowości bez objawów klinicznych nie podejmuje się leczenia farmakologicznego. Natomiast jeżeli nasilona małopłytkowość spowodowana jest hipoplazją szpiku i wymaga leczenia objawowego, najczęściej stosowaną formą leczenia jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w ilości 4-6 jednostek (średnio 5 jednostek). Szczegóły na temat kosztu przetoczenia uzyskano na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ leczenie szpitalne (b)*, zostały one zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Świadczenie	Wycena punktowa (za każdą przetoczoną jednostkę)	Przetaczana liczba jednostek koncentratu	Koszt (PLN)
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	186,00	5	930,00

Szczegóły na temat kosztu hospitalizacji związanej z przetoczeniem koncentratu krwinek płytkowych (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ leczenie szpitalne (a)* oraz *Katalogu grup JGP*) przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Koszt hospitalizacji związanej z koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	S04	5.51.01.0016004	1 195,00

Koszt całkowity leczenia trombocytopenii z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie 2 125,00 PLN.

8.2.4. Zapalenie jamy ustnej

Powołując się na *Medonet* określono, iż w leczeniu zapalenia jamy ustnej stosowany jest acyklowir. Z uwagi na fakt, iż acyklowir jest substancją refundowaną dane dotyczące kosztów zostały pozyskane z listy aptecznej *Obwieszczenia Ministra Zdrowia*. Na tej podstawie oraz w oparciu o *dane refundacyjne NFZ* określono średnią ważoną cenę za 1 g leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (wagą była liczba zrefundowanych miligramów konkretnego leku zawierającego acyklowir). W oparciu o *ChPL Hascovir®* oraz *ChPL Heviran®* określono, iż leczenie acyklowirem powinno trwać 5 dni. Kalkulacje kosztów zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Średni koszt leczenia acyklowirem

Substancja czynna	Średni koszt za g (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za g (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (g)	5-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	5-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Aciclovirum	2,12	1,02	4,00	42,42	20,34	42,42	20,34

g - gram

8.2.5. Zmęczenie/Astenia

W analizie zdecydowano się na nieuwzględnienie kosztu leczenia zmęczenia/astenii. Na podstawie publikacji *Larkin 2010* określono zalecenia dotyczące chorych, u których wśród działań niepożądanych wyszczególniono zmęczenie. Zgodnie z publikacją, częstą praktyką jest uświadomienie rodziny chorego o możliwościach wystąpienia zmęczenia przy jednoczesnym podkreśleniu, że nie oznacza to postępu choroby. Dodatkowo w przypadku wystąpienia działania niepożądanego zaleca się choremu ogólne sposoby radzenia sobie ze zmęczeniem (w tym rozrywki, drzemki, angażowanie się w jedną czynność na raz), interwencje

niefarmakologiczne (w tym pomoc psychologa i poprawa sprawności fizycznej) i interwencje farmakologiczne. Jednak autorzy zaznaczają, że skuteczność interwencji farmakologicznych wymaga dalszych badań, natomiast pozostałe wymienione interwencje mają potwierdzoną skuteczność. Tym samym uznano, że koszt leczenia zmęczenia/astenii wynosi 0,00 PLN w perspektywie wspólnej oraz perspektywie płatnika publicznego.

8.2.6. Zakażenia

W związku z brakiem wyraźnego wskazania, który stopień zakażeń obejmuje działanie niepożądane przyjęto, iż są to zakażenia III lub IV stopnia określane jako ciężkie. Jest to podejście konserwatywne, gdyż są to stopnie zakażeń potencjalnie generujące najwyższe koszty leczenia. Do najczęściej występujących zakażeń ciężkich należą zapalenie płuc, biegunka, podejrzenie bakteremii, zakażenie w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, zakażenia skóry, zakażenia grzybicze oraz zakażenia przebiegające z uszkodzeniem błon śluzowych oraz poprzedzone profilaktyką chinolonami. Zgodnie z opisami profesjonalnymi odpowiednich substancji zamieszczonymi na stronie internetowej *Medycyny Praktycznej* oraz na podstawie publikacji *Potemski 2013* określono, iż najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu wspomnianych zakażeń są wankomycyna, flukonazol i metronidazol i właśnie te substancje włączone zostały do analizy i wyceny działań niepożądanych związanych z zakażeniami.

Z uwagi na fakt, że flukonazol jest preparatem refundowanym dane kosztowe zaczerpnięte zostały z listy aptecznej *Obwieszczenia Ministra Zdrowia*. Na podstawie cen detalicznych leków zawierających flukonazol, wysokości limitów finansowania oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy obliczono średnią ważoną cenę za 1 mg leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (wagą była liczba zrefundowanych mg konkretnego leku zawierającego flukonazol). Powołując się na *charakterystyki produktów leczniczych*, w których substancją aktywną jest flukonazol ustalono, iż okres leczenia zależny jest od rodzaju zakażenia i może przekraczać 30 dni. Na tej podstawie obliczono koszt leczenia flukonazolem w okresie 28 dni, co odpowiada długości cyklu w modelu.

Tabela 20.
Średni koszt flukonazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja czynna	Średni koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (mg)	28-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	28-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Fluconazolom	0,03	0,01	200,00	180,07	82,32	180,07	82,32

mg – miligram

Wankomycyna i metronidazol nie są substancjami obecnie refundowanymi w Polsce, tak więc świadczeniobiorca ponosi całkowity koszt zakupu leku – koszt w perspektywie płatnika publicznego nie występuje. Informacje o cenach detalicznych leków zawierających wspomniane substancje zaczerpnięte zostały z *wyszukiwarki leków*. W obu przypadkach wybrano preparat, którego cena za 1 g jest najniższa. Dawkowanie dla odpowiednich leków ustalono na podstawie informacji zawartych na stronie Światowej Organizacji Zdrowia. Zgodnie z *ChPL Metronidazol Polpharma®* oraz *Vancomycin-MIP®* maksymalny czas leczenia dla obu leków wynosi 10 dni. Poniższe tabele zawierają informacje o kosztach leczenia zakażeń wankomycyną i metronidazolem w odpowiednich perspektywach w okresie 10 dni.

Tabela 21.
Koszt wankomycyny w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba g w opakowaniu	Średni koszt za g (PLN)	Dzienna dawka (g)	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ
Vancomycin	Vancomycin-MIP®	241,98	5,00	48,40	2,00	967,92	0,00

CD – cena detaliczna, g – gram

Tabela 22.

Koszt metronidazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba g w opakowaniu	Średni koszt za g (PLN)	Dzienna dawka (g)	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ
Metronidazole	Metronidazol Polpharma®	23,49	5,00	4,70	2,00	93,96	0,00

CD – cena detaliczna, g – gram

Terapia metronidazolem jest najtańszą opcją w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Pozostając konserwatywnym zdecydowano się wyliczyć średni koszt leczenia trzema wskazanymi powyżej substancjami w perspektywie wspólnej oraz płatnika publicznego i takie wartości uwzględnić w modelu.

Tabela 23.

Średni koszt leczenia zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Perspektywa	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Koszt	413,98	27,44

8.2.7. Anemia

W analizie kosztów dla anemii przyjęto średni koszt leczenia niedokrwistości wywołanej niewydolnością hematopoezy i niedokrwistością hemolityczną. Przyjęto, że niezbędne badania poprzedzające leczenie wykonane zostaną w ramach hospitalizacji rozliczanej jako koszt jednorazowy w ramach grup JGP. Szczegóły na temat kosztu hospitalizacji (doboru i wartości punktowej dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP*) przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	417,00

Sposób leczenia farmakologicznego anemii określony został na podstawie informacji zawartych w publikacjach *Potemski 2013* oraz *Walewski 2011*.

W Wykazie leków refundowanych w ramach listy aptecznej odnaleziono leki z substancjami czynnymi darbepoetinum alfa, epoetinum alfa oraz epoetinum beta stosowane w leczeniu niewydolności hematopoezy. Dawkowanie określono na podstawie odpowiednich *charakterystyk produktów leczniczych* (ChPL Aranesp®, ChPL Binocrit®, ChPL NeoRecormon®). Udziały poszczególnych substancji w leczeniu niewydolności hematopoezy oszacowano proporcjonalnie do wielkości refundacji tych substancji w okresie styczeń – marzec 2019 r. (dane NFZ). Wszystkie koszty w leczeniu niewydolności hematopoezy ponosi płatnik publiczny. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli – takie same dla perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

Tabela 25.
Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niewydolność hematopoezy)

Substancja	Dawkowanie	Okres leczenia (tygodnie)	Koszt tygodniowy (PLN)	Koszt całkowity terapii (PLN)	liczba zrefundowanych tygodniowych dawek leku	Koszt ważony terapii (PLN)
Epoetinum alfa	450 j.m./kg m.c./tydzień	8	755,75	6 046,03	15,91	9 448,01
Epoetinum beta	450 j.m./kg m.c./tydzień	8	986,89	7 895,12	523,16	
Darbepoetinum alfa	2,25 µg/kg m.c./tydzień	8	1 190,31	9 522,50	11 632,78	

Koszt leczenia farmakologicznego anemii przedstawiony został w tabeli poniżej. W analizie przyjęto średni koszt leczenia anemii, w którym udziały w leczeniu niedokrwistości wywołane niewydolnością hematopoezy i niedokrwistością hemolityczną są takie same (odsetki po 50%).

Tabela 26.
Całkowity ważony koszt leczenia farmakologicznego anemii na cykl

	Koszt całkowity terapii na cykl z perspektywy NFZ (PLN)	Koszt całkowity terapii na cykl z perspektywy wspólnej (PLN)
Koszt łączny	2 693,51	2 693,51

8.2.8. Hiperglikemia

Na podstawie publikacji Singer 2007 określono, iż w przypadku wystąpienia hiperglikemii zaleca się stosowanie diety cukrzycowej oraz podawanie insuliny, której dawka jest mocno zindywidualizowana. Zgodnie z Tatoń 2004 możliwe algorytmy obejmują 1 wstrzyknięcie do 40 j.m. insuliny izofanowej dziennie lub 2 wstrzyknięcia dziennie, łącznie nie więcej niż 60 j.m. na dobę. W analizie konserwatywnie przyjęto 50 j.m. jako średnią dawkę dobową. Z uwagi na fakt, iż insulina izofanowa jest refundowana dane kosztowe zaczerpnięte zostały z listy

aptecznej *Obwieszczenia Ministra Zdrowia*. Na podstawie cen detalicznych leków zawierających insulinę izofanową, wysokości limitów finansowania oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy obliczono średnią ważoną cenę za 1 j.m. leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (wagą była liczba zrefundowanych j.m. konkretnego leku zawierającego insulinę izofanową). Koszt leczenia hiperglikemii w okresie 28 dni, co odpowiada długości 1 cyklu w modelu przedstawiony został poniżej.

Tabela 27.
Koszt leczenia hiperglikemii

Substancja czynna	Średni koszt za j.m. (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za j.m. (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (j.m.)	28-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	28-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Insulinum isophanum	0,06	0,06	50,00	89,53	85,75	89,53	85,75

j.m.- jednostka międzynarodowa

8.2.9. Ból brzucha

Zgodnie z informacjami z *WHO 1986* w przypadku leczenia bólu brzucha zaklasyfikowanego na drabinie analgetycznej jako I stopień leczenia bólu stosuje się analgetyki nieopioioidowe. Należą do nich paracetamol oraz niesterydowe leki przeciwzapalne. Koszt leczenia bólu brzucha wyznaczono w oparciu o cenę jednego z najpopularniejszych środków zawierających paracetamol. Jest nim *Tabcin Trend®*, informacja ta została uzyskana na podstawie rankingu umieszczonego na stronie internetowej będącej *niezależną porównywarką suplementów*. Z racji, iż produkt ten nie jest refundowany koszt w perspektywie płatnika publicznego nie występuje. Jedno opakowanie leku *Tabcin Trend®* zawiera 12 kapsułek, dzienna dawka, której nie można przekroczyć wynosi 6. Zgodnie z *ChPL Tabcin Trend®* maksymalna ilość dni jaką można stosować ten lek wynosi 5 dni. Na tej podstawie wyznaczono koszt leczenia bólu brzucha. Wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 28.
Koszt leczenia bólu brzucha

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba g w opakowaniu	CD za g (PLN)	Maksymalna dzienna dawka (g)	5-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	5-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ
Paracetamol	Tabcin Trend®, 12 kaps.	24,86	3,00	8,29	1,50	62,15	0,00

CD – cena detaliczna, g – gram

8.2.10. Neutropenia

Leukopenia jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. Najczęściej występującą formą leukopenii jest neutropenia cechująca się niskim poziomem neutrofilii – najliczniejszym podtypem białych krwinek. W związku z tym w niniejszej analizie założono, że koszt leczenia neutropenii (neutropenia jest odmianą leukopenii) zamyka się w jednym cyklu, następnie możliwa jest profilaktyka, której koszt z uwagi na nieznaczną wysokość uznano za pomijalny. Na podstawie *ChPL Accofil®*, publikacji *Potemski 2013* oraz *Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filgrastim* określono, że u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji chorego oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP*) lub jako wizyta ambulatoryjna na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ programy lekowe* (przyjęto udziały obu świadczeń na równym 50% poziomie). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu neutropenii.

Tabela 29.
Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	n/d	5.08.07.0000004	108,16
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	417,00
Średni koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej PLN			262,58

Ważony koszt leczenia farmakologicznego neutropenii (wagi ustalono na podstawie wielkości refundacji w okresie styczeń – grudzień 2020 r. wg *danych NFZ*) obliczony został na podstawie cen detalicznych leków odnalezionych na liście aptecznej *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* (oraz na podstawie wysokości limitów finansowania i wysokości dopłaty świadczeniobiorcy). Na podstawie *ChPL* odnalezionych na liście produktów leczniczych ustalono, że włączone do analizy leki podawane są głównie poza okresem hospitalizacji chorego. Dawkowanie leków w analizie ustalono na podstawie informacji zawartych w *ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen®)* odpowiednich leków stosowanych w leczeniu neutropenii (zawierających substancję czynną filgrastimum). Poniższa tabela przedstawia podsumowanie kosztów tychże leków ważonych udziałami poszczególnych substancji w leczeniu neutropenii na podstawie wielkości refundacji tych substancji w okresie styczeń – grudzień 2020 r. (*dane NFZ*).

Tabela 30.
Koszt leków stosowanych w leczeniu neutropenii

Substancja czynna	Średni koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (mg)	14-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	14-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ
Filgrastimum	110,75	106,48	0,35	542,53	521,76

Koszt całkowity leczenia neutropenii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	784,34	805,11

8.2.11. Nadciśnienie tętnicze

Zgodnie z *Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego* w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym terapię hipotensyjną można rozpocząć od preparatów z pięciu głównych grup leków hipotensyjnych, tak zwanych leków pierwszego rzutu, które mają udowodniony korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Są to diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) oraz leki blokujące receptor AT₁ dla angiotensyny II (ARB), zwane potocznie sartanami. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* w poszczególnych grupach leków refundowane są następujące substancje:

- ⊕ diuretyki tiazydowe: indapamid, clopamid;
- ⊕ beta-adrenolityki: metoprolol, nebivolol, acebutolol, atenolol;
- ⊕ antagoniści wapnia: nitrendipin, amlodipin, felodipin, lacidipin;
- ⊕ ACEI: perindopril, quinapril, ramipril, benazepril, cilazapril, enalapril, imidapril, lisinopril;
- ⊕ ARB: valsartan, candasartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan.

Udziały poszczególnych leków określono na podstawie danych dotyczących refundacji w DDD za okres styczeń 2018 r. – grudzień 2020 r.

Na podstawie dawkowania zgodnego z DDD według indeksu WHO poszczególnych preparatów określono dobowy koszt farmakologii pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Dobowy koszt farmakoterapii w leczeniu pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego

Grupa	Substancja	DDD (mg)	Koszt dobowy – perspektywa wspólna (PLN)	Koszt dobowy – perspektywa płatnika publicznego (PLN)
Leki moczopędne – tiazydowe i sulfonamidowe	Indapamidum	2,50	0,36	0,17
	Clopamidum	10,00		
Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego	Metoprololum	150,00		
	Nebivololum	5,00		
	Acebutololum	400,00		
	Atenololum	75,00		
Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny	Nitrendipinum	20,00		
	Amlodipinum	5,00		
	Felodipinum	5,00		
	Lacidipinum	4,00		
Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone	Perindoprilum	4,00		
	Quinaprilum	15,00		
	Ramiprilum	2,50		
	Benazeprilum	7,50		
	Cilazaprilum	2,50		
	Enalaprilum	10,00		
	Imidaprilum	10,00		
	Lisinoprilum	10,00		
	Valsartanum	80,00		

Grupa	Substancja	DDD (mg)	Koszt dobowy – perspektywa wspólna (PLN)	Koszt dobowy – perspektywa płatnika publicznego (PLN)
Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone	Candesartanum cilexetilum	8,00		
	Eprosartanum	600,00		
	Irbesartanum	150,00		
	Losartanum	50,00		
	Telmisartanum	40,00		

Ponadto, zgodnie z *Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego*, do badań podstawowych, koniecznych do wykonania u każdego chorego z nadciśnieniem zalicza się morfologię krwi, stężenie glukozy na czczo, stężenie potasu, stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL oraz trójglicerydów, stężenie kreatyniny i oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej, stężenie kwasu moczowego, badanie ogólne moczu oraz elektrokardiogram.

Wszystkie wymienione badania finansowane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wyceniono na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Koszt monitorowania chorych z nadciśnieniem tętniczym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Dobowy koszt farmakoterapii w leczeniu pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego

Procedura	Świadczenie	Wartość punktowa (pkt)	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)	Liczba badań w roku	Koszt monitorowania (PLN)
C53 Morfologia krwi 8-parametrowa	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*	75,00	1,00	75,00	1,00	75,00
L43 Glukoza						
N45 Potas (K)						
K01 Cholesterol HDL						
K03 Cholesterol LDL						
M37 Kreatynina						
M45 Kwas moczowy						
A01 Badanie ogólne moczu (profil)						
89.511 Elektrokardiografia z 1-3 odprowadzeniami						

*Zapis: konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1

W poniższej tabeli przedstawiono 28-dniowy (1 cykl) koszt leczenia nadciśnienia tętniczego, zakładając codzienne przyjmowanie leków.

Tabela 34.
Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego na 1 cykl

Działanie niepożądane	Koszt na cykl – perspektywa wspólna (PLN)	Koszt na cykl – perspektywa płatnika publicznego (PLN)
Nadciśnienie tętnicze	15,71	10,39

8.2.12. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Podsumowanie wyceny działań niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 35.).

Tabela 35.
Koszt leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Łączny koszt leczenia z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Łączny koszt leczenia z perspektywy wspólnej (PLN)
Nudności	0,00	4,35
Biegunka	1,26	2,52
Trombocytopenia	2 125,00	2 125,00
Zapalenie jamy ustnej	20,34	42,42
Zmęczenie	0,00	0,00
Astenia	0,00	0,00
Zakażenia	27,44	413,98
Anemia	2 693,51	2 693,51
Hiperglikemia	85,75	89,53
Ból brzucha	0,00	62,15
Neutropenia	784,34	805,11
Nadciśnienie tętnicze	10,39	15,71

Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu obliczono uwzględniając częstość ich występowania w odpowiednich ramionach leczenia (Tabela 14.).

W poniższej tabeli zestawiony został całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych technologii medycznych w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 36.

Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu (jednorazowo uwzględniony w pierwszym cyklu)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszty monitorowania przyjęto na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ programy lekowe*. W przypadku chorych stosujących EWE lub SUN diagnostyka, monitorowanie i ocena skuteczności leczenia rozliczane są w ramach świadczenia: *diagnostyka w programie leczenia wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 37.

Koszt monitorowania (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt roczny (PLN)
5.08.08.0000060	Diagnostyka w programie leczenia wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki	1 610,60

Tabela 38.

Koszt monitorowania uwzględnionych interwencji w cyklu modelu

Technologia medyczna	Koszt monitorowania w cyklu modelu (PLN)
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	■
EWE	123,47
SUN	123,47

8.4. Koszty premedykacji

W analizie uwzględniono również dodatkowy koszt premedykacji w ramieniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Zgodnie z *ChPL Lutathera®* premedykację należy rozpocząć od podania produktu leczniczego o działaniu przeciwwymiotnym w postaci bolusa. Następnie chory powinien otrzymać roztwór aminokwasów (premedykacja produktem przeciwwymiotnym powinna być podana na 30 minut przed rozpoczęciem infuzji roztworu aminokwasów) w postaci infuzji trwającej 4 godziny. Infuzję produktu leczniczego Lutathera® należy rozpocząć 30 minut po rozpoczęciu infuzji roztworu aminokwasów. W analizie jako koszt produktu leczniczego o działaniu przeciwwymiotnym uwzględniono koszt substancji Ondansetronum (jest to jedyny refundowany lek przeciwwymiotny w postaci roztworu do wstrzykiwań). Roztwory aminokwasów nie są obecnie w Polsce refundowane w analizowanym wskazaniu, dlatego też jako koszt premedykacji z wykorzystaniem aminokwasów uwzględniono średni koszt roztworów, których ceny dostępne są na stronach internetowych (*Wycena aminokwasów*). Ze względu na brak refundacji aminokwasów, koszt ten będzie naliczany wyłącznie w perspektywie wspólnej. Koszty premedykacji w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Koszty premedykacji w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja	Średnia cena za mg/ml – persp. wspólna	Średnia cena za mg/ml – persp. NFZ	DDD (mg/ml)	Cena premedykacji – persp. wspólna	Cena premedykacji – persp. NFZ
Ondansetron	0,33	0,33	8,00 mg	1,34	1,34
Aminokwasy	0,07	0,00	1 850,00 ml	129,93	0,00

8.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić



The table content is almost entirely redacted with black boxes. Only a few fragments of text are visible within the table structure, including some numbers and headers that are partially obscured. The redaction covers the vast majority of the data presented in the table.

9. Założenia i dane wejściowe

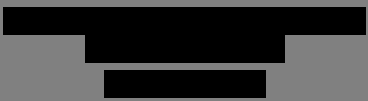




W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy ekonomicznej					
Stopa dyskonta kosztów	5%	min	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	W wariancie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%				
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Marża hurtowa	5%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN)	155 514	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Jednorazowa dawka ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (MBq)	7 400	n/d		n/d	Wnioskowany program lekowy
Dawkowanie ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	4 infuzje z 8-tygodniowym odstępem pomiędzy każdym podaniem	n/d		n/d	Wnioskowany program lekowy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[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]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
██████████	██	██	██	██	██████████
██████████	██	██	██	██	██████████
Parametry kosztowe					
████████████████████	████	██	██	██	██████████
████████████████████	████	██	██	██	██████████
Pozostałe parametry analizy ekonomicznej					
Koszt podania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE na cykl (PLN)	486,72	min	108,16	<p>Przyjęto, iż koszt podania produktu Lutathera® jest równoważny kosztowi hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. Koszt ten w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi w perspektywie wspólnej.</p> <p>W wariacie minimalnym przyjęto, iż koszt podania Lutathera® jest równoważny kosztowi przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu. Koszt ten w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi w perspektywie wspólnej.</p>	Zarządzenie Prezesa NFZ programy lekowe

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podania ewerolimusu na cykl (PLN)	0,00	max	108,16	<p>Produkty zawierające ewerolimus występują w formie tabletek. Przyjęto zatem, iż koszt ich podania nie generuje kosztów.</p> <p>W wariancie maksymalnym przyjęto, iż koszt podania Lutathera® jest równoważny kosztowi przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu. Koszt ten w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi w perspektywie wspólnej.</p>	Założenie
Koszt podania sunitynibu na cykl (PLN)	0,00	max	108,16	<p>Produkty zawierające sunitynib występują w formie tabletek. Przyjęto zatem, iż koszt ich podania nie generuje kosztów.</p> <p>W wariancie maksymalnym przyjęto, iż koszt podania Lutathera® jest równoważny kosztowi przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu. Koszt ten w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi w perspektywie wspólnej.</p>	Założenie
					
Koszt monitorowania leczenia ewerolimusem na cykl (PLN)	123,47		n/d	n/d	Zarządzenie Prezesa NFZ programu lekowe
Koszt monitorowania leczenia sunitynibem na cykl (PLN)	123,47		n/d	n/d	Zarządzenie Prezesa NFZ programu lekowe

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]		



10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 42.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oraz EWE

[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]
[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]
[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]	[REDACTED]

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności i cena progowa leku

[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]

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY), QALY oraz PFS został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta³. Parametry te określono w rozdziale 9.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych

³ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

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

Tabela 46.
Zestawienie kosztów i konsekwencji – ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs SUN

10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. Ust. 3. I 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 47.
Wyniki analizy CUR – ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs EWE

[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]

Tabela 48.
Wyniki analizy CUR – ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs SUN

[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]

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych

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

Na podstawie analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z ewerolimusem wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast w przypadku analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z sunitynibem wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[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]

Dla tak określonych rozkładów parametrów dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs EWE oraz ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs SUN przeprowadzono po pięć tysięcy symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 55.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs EWE

Tabela 56.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs SUN

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

Na poniższych wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 5 000 symulacji. Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

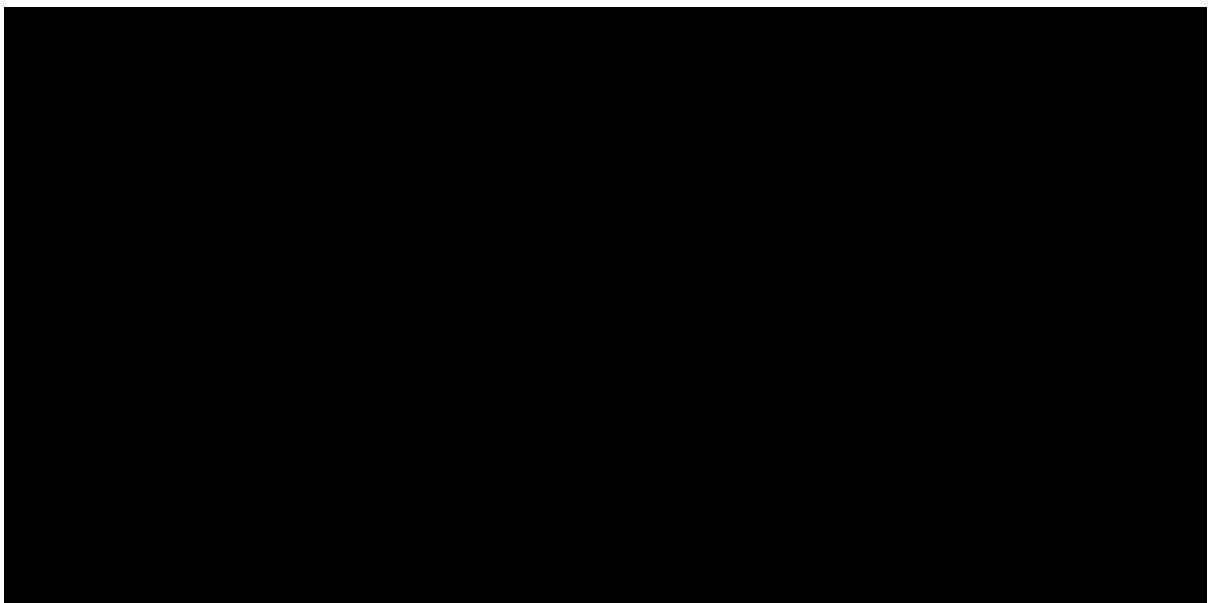
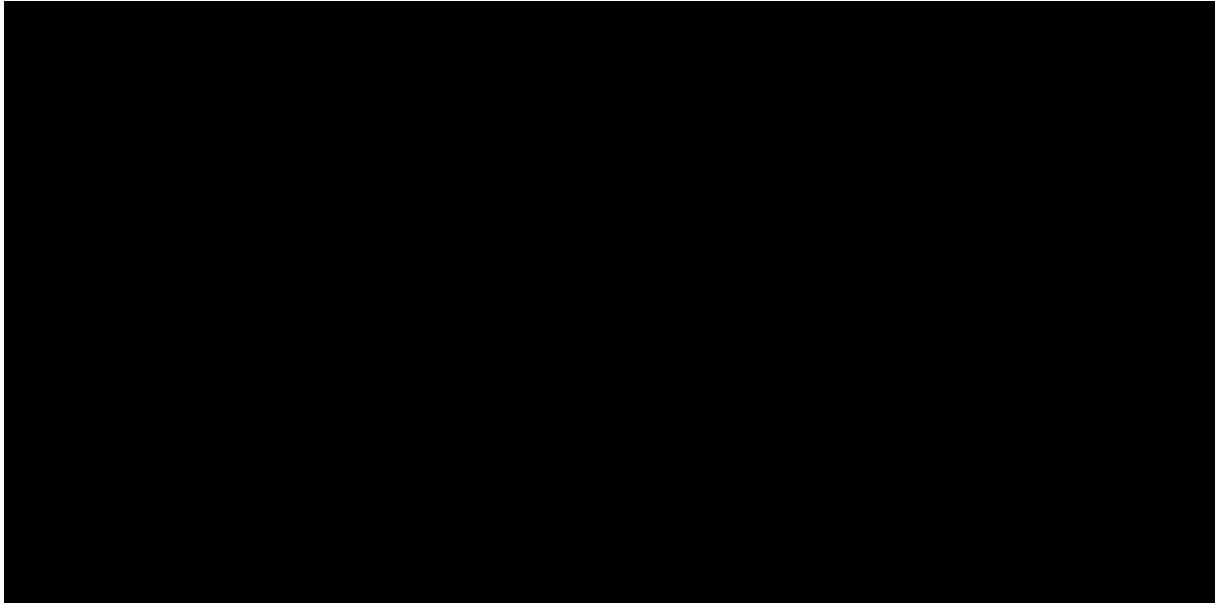
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo względem komparatorów w perspektywie płatnika publicznego w wariacie z RSS.



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.1.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 2 części: walidacji wewnętrznej oraz walidacji konwergencji.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących/wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższych tabelach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W ramach walidacji powyższe równanie we wszystkich ramionach zostało spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne [*Mujica-Mota 2018* oraz *NICE 2018*], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

W modelu z publikacji *Mujica-Mota 2018* porównującym schemat leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs EWE i ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs SUN oraz skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono trzy stany: brak progresji choroby (PFS), progresja choroby (PROG), zgon (ZGON). W obu przypadkach: wykorzystano model podzielonego przeżycia, horyzont czasowy analizy wyniósł 20 lat, przyjęto dzienną dawkę ewerolimusu na poziomie 10 mg oraz 37,5 mg dla sunitynibu, długość cyklu wyniosła jeden miesiąc, w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości dla każdego z porównań przeprowadzono 5 000 iteracji, stopa dyskonta wyników zdrowotnych wyniosła 3,5%, analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólnej. Informacje na temat efektów zdrowotnych dla technologii wnioskowanej, ewerolimusu oraz sunitynibu pochodziły odpowiednio z badań: *NETTER-1*, *RADIANT-3* oraz *A6181111*.

Wyniki analizy *Mujica-Mota 2018* dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs EWE wykazały, iż terapia za pomocą ¹⁷⁷Lu-DOTATATE jest technologią efektywną kosztowo względem EWE, gdyż nie przekracza progu opłacalności w Wielkiej Brytanii. Natomiast w przypadku porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs SUN leczenie za pomocą technologii wnioskowanej uznano za technologię dominującą, gdyż pozwala na uzyskanie wyższego QALY przy niższych kosztach. [REDACTED]

[REDACTED]

W modelu z publikacji *NICE 2018* porównującym schemat leczenia ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs EWE i ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs SUN oraz skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono trzy stany: brak progresji choroby (PFS), progresja choroby (PROG), zgon (ZGON). W obu przypadkach dokonano porównania wnioskowanej technologii z komparatorami po dopasowaniu populacji (MAIC). W przypadku porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs SUN inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej nie przekroczył progu opłacalności. W *NICE 2018* względną intensywność dawki przyjęto na podstawie badania *NETTER-1*, [REDACTED]

[REDACTED]

14. Ograniczenia i założenia

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ewerolimus oraz sunitynib refundowane są w ramach programu lekowego. Przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt Lutathera® również refundowany będzie w ramach programu lekowego. W związku z czym przyjęto, iż koszt kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym stanowi koszt nieróżniący oceniane technologie medyczne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

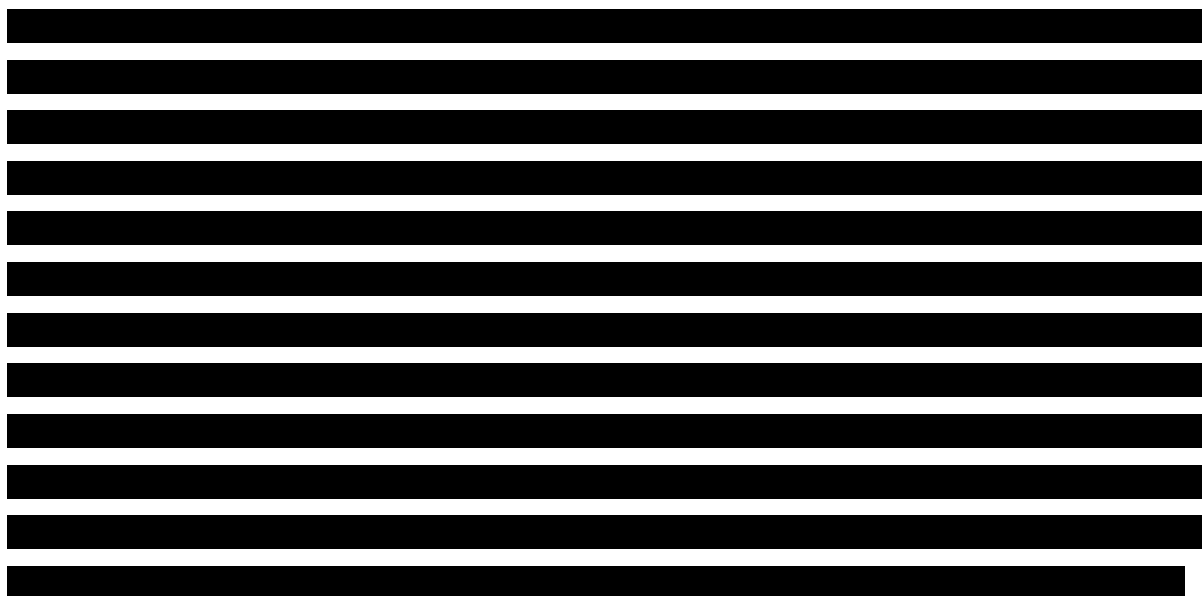
Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE względem ewerolimusu i sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach porównania po dopasowaniu populacji MAIC, otrzymany od Zamawiającego. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

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



Finansowanie ¹⁷⁷Lu-DOTATATE u chorych w analizowanym wskazaniu przyczyni się do poszerzenia spektrum terapeutycznego, co umożliwi lekarzom wybór najlepszej interwencji w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono 3 publikacje: *Palmer 2020*, *Mujica-Mota 2018* oraz *NICE 2018*.

W publikacji *Palmer 2020* zaprezentowano wyniki opłacalności stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w porównaniu z ewerolimusem w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym w Norwegii i Szwecji. Symulacje przeprowadzono przy użyciu 3-stanowego modelu podzielonego przeżycia, w którym dane kliniczne pochodzą z porównania pośredniego. Analizy zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 20 lat. W Szwecji wartość parametru ICUR wyniosła 16 764 SEK/QALY (7 554 PLN/QALY) w porównaniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE vs EWE. W Norwegii odpowiednia wartość wyniosła 106 451 NOR/QALY (49 074 PLN/QALY). Jednokierunkowe analizy wrażliwości ujawniły, że wyniki były najbardziej wrażliwe na zmiany kosztów zakupu leków i wartości użyteczności stanu zdrowia.

Przegląd systematyczny *Mujica-Mota 2018* jest zbiorem badań oceniających efektywność kliniczną i kosztową stosowania technologii wnioskowanej, ewerolimusu, oraz sunitynibu w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi, u których następuje progresja choroby. W przypadku porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z ewerolimusem w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej za 1 jednostkę QALY przyjął wartość 9 847 GBP/QALY. Wartość ta nie przekracza progu opłacalności obowiązującego w Wielkiej Brytanii. W przypadku porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z sunitynibem w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej za 1 jednostkę QALY przyjął

wartość -68 916 GBP/QALY. Terapia za pomocą ¹⁷⁷Lu-DOTATATE jest więc zgodnie z tą publikacją technologią dominującą.

W dokumencie *NICE 2018* oceniono efektywność kosztową stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych. W przypadku porównania z ewerolimusem w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki całkowity koszt leczenia w ramieniu technologii wnioskowanej wyniósł 109 805 GBP, natomiast w przypadku EWE 70 974 GBP. QALY w ramieniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wyniosło 4,81, zaś dla EWE 3,23. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej za 1 jednostkę QALY (ICUR) przyjął wartość 24 526 GBP/QALY. ICUR nie przekroczył progu opłacalności obowiązującego w Wielkiej Brytanii. Natomiast dla porównania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE z sunitynibem w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki całkowity koszt leczenia w ramieniu lutetu wyniósł 114 763 GBP, natomiast w przypadku SUN 81 303 GBP. QALY w ramieniu ¹⁷⁷Lu-DOTATATE wyniosła 5,65 QALY, zaś dla SUN 3,48 QALY. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej za 1 jednostkę QALY przyjął wartość 15 433 GBP/QALY. ICUR nie przekroczył progu opłacalności obowiązującego w Wielkiej Brytanii. Terapię za pomocą ¹⁷⁷Lu-DOTATATE uznano za efektywną pod względem kosztów strategię leczenia chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki, u których następuje progresja choroby.

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

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

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 59.

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

■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		
■		

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021

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

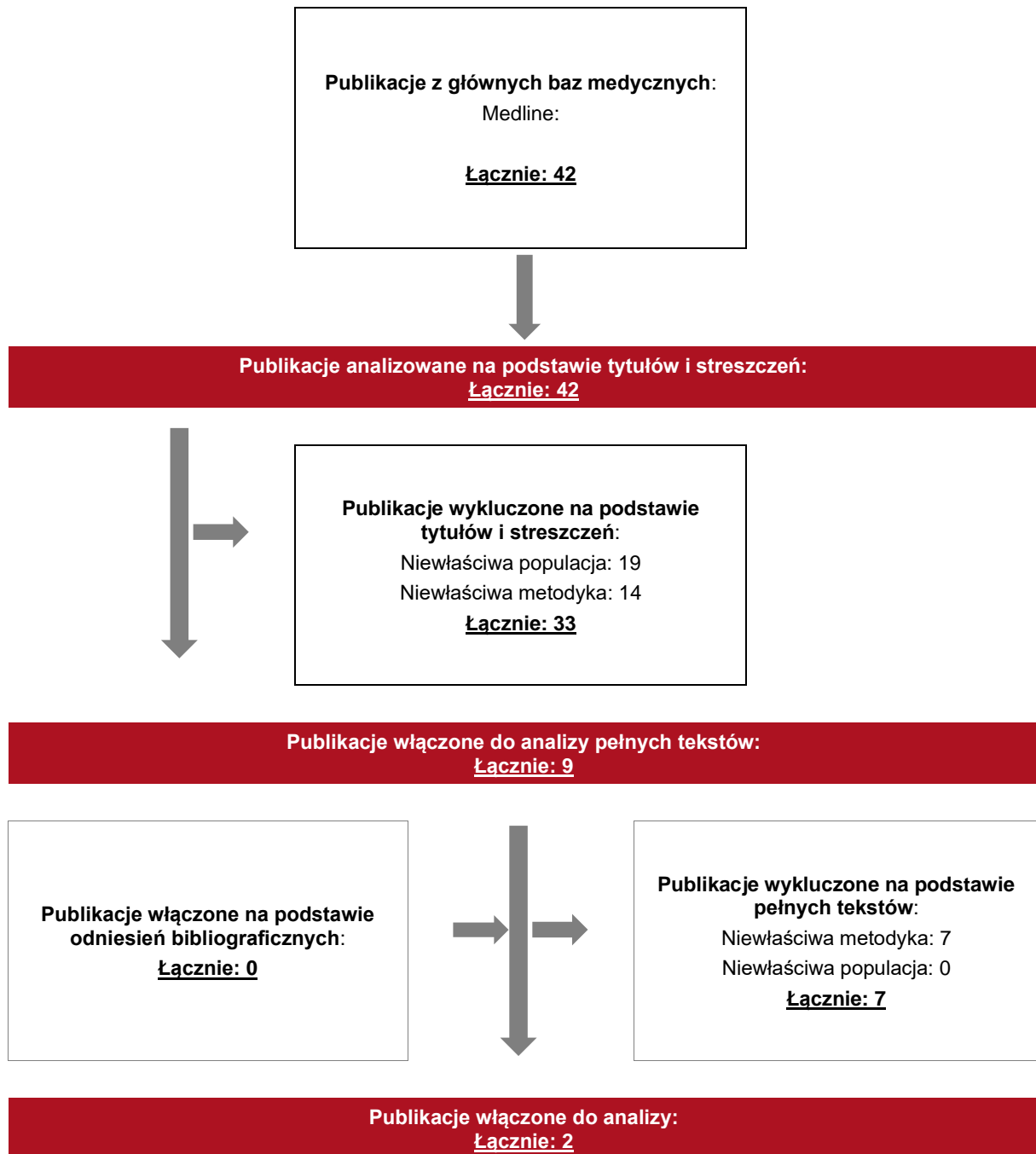
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

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

Rysunek 16.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 42 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Meng 2017*, *Pavel 2016*. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą populację lub metodykę.

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

Tabela 60.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Meng 2017</i>	EQ-5D za pomocą mapowania – algorytm McKenzie’go	Chorzy łącznie	0,80	± 0,01*	430
		Chorzy leczenia lanreotydem	0,79	± 0,02*	210
		Chorzy leczenia placebo	0,81	± 0,01*	220
	EQ-5D za pomocą mapowania – algorytm Longworth’a	Chorzy łącznie	0,80	± 0,01*	426
		Chorzy leczenia lanreotydem	0,80	± 0,01*	204
		Chorzy leczenia placebo	0,80	± 0,01*	222
<i>Pavel 2016</i>	EQ VAS	Chorzy rozpoczynający leczenie	68,8	± 19,9**	118

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
	EQ-5D	Chorzy po zakończeniu leczenia za pomocą ewerolimusu	66,5	± 20,6**	86
		Chorzy rozpoczynający leczenie	0,74	± 0,28**	115
		Chorzy po zakończeniu leczenia za pomocą ewerolimusu	0,73	± 0,29**	80

*Błąd standardowy

**Odchylenie standardowe

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym;
- ⊕ **interwencja:** Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE);
- ⊕ **komparatory:** ewerolimus, sunitynib;

■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■	■■■■■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021

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

Tabela 62.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie CEAR	Liczba trafień w bazie NICE
1	177Lu-DOTATATE	0	2
2	Lutathera	0	2

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04 2021

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

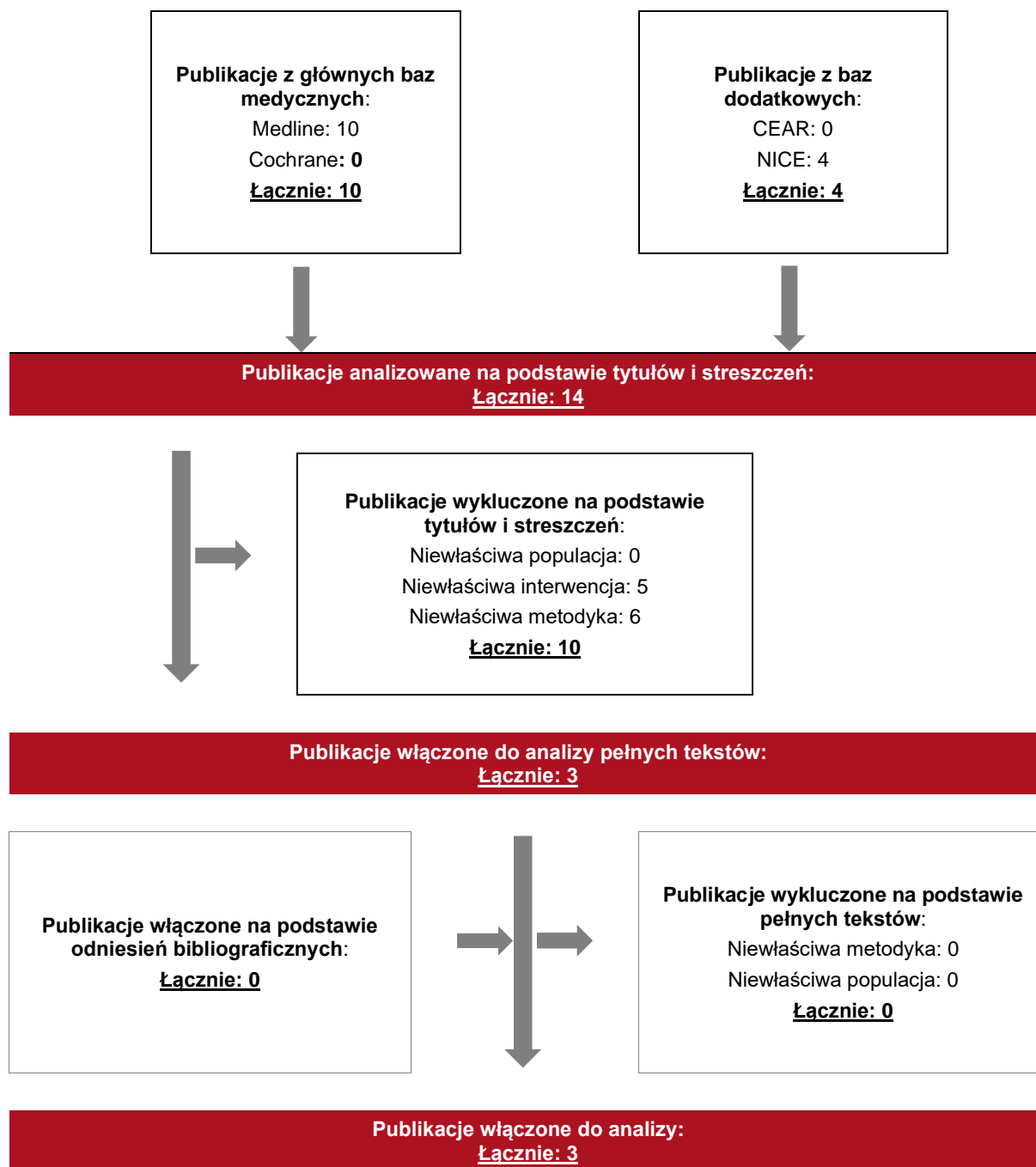
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

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

Rysunek 17.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 14 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 10 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 4 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje: *Palmer 2020*, *Mujica-Mota 2018* oraz *NICE 2018*, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ¹⁷⁷Lu-DOTATATE w porównaniu z ewerolimusem i sunitynibem w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Lutathera® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Lek Lutathera® ma również inną drogę podania (wlew dożylny) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym.

Objęcie refundacją ¹⁷⁷Lu-DOTATATE może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Lutathera® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 63.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	<p>dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakoć, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią</p>	TAK, rozdział 10.1
5.2.	<p>dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakoć)</p>	n/d
6.	<p>Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakoć (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności</p>	TAK, rozdział 10.1
7.	<p>Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)</p>	n/d
7.1.	<p>Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero</p>	n/d
8.	<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	n/d
8.1.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakoć, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p>	TAK, rozdział 10.3.
8.2.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakoć, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p>	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	<p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>	TAK, rozdział 10.3.
9.	<p>Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji</p>	TAK, rozdział 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Wartości AIC i BIC dla porównania Lutathera® vs. ewerolimus - PFS	25
Tabela 2. Wartości AIC i BIC dla porównania Lutathera® vs. sunitynib - PFS	25
Tabela 3. Wartości AIC i BIC dla porównania Lutathera® vs. ewerolimus - OS	28
Tabela 4. Wartości AIC i BIC dla porównania Lutathera® vs. sunitynib - OS	29
Tabela 5. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu ekonomicznym	31
Tabela 6. Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia (działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu występujące u co najmniej 5% chorych).....	32
Tabela 7. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	37
Tabela 8. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	39
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	41
Tabela 10. Charakterystyka kosztowa leku Lutathera® uwzględniona w analizie z RSS (PLN)	42
Tabela 11. Koszty leków w analizowanym wskazaniu (PLN)	43
Tabela 12. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	44
Tabela 13. Koszt podania leków na cykl w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej	45
Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie	46
Tabela 15. Koszty leczenia nudności.....	47
Tabela 16. Koszt leczenia biegunki	48
Tabela 17. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.....	48

Tabela 18. Koszt hospitalizacji związanej z koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.....	49
Tabela 19. Średni koszt leczenia acyklowirem	49
Tabela 20. Średni koszt flukonazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	51
Tabela 21. Koszt wankomycyny w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	51
Tabela 22. Koszt metronidazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	52
Tabela 23. Średni koszt leczenia zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	52
Tabela 24. Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii	52
Tabela 25. Koszt leczenia farmakologicznego anemii (niewydolność hematopoezy).....	53
Tabela 26. Całkowity ważony koszt leczenia farmakologicznego anemii na cykl	53
Tabela 27. Koszt leczenia hiperglikemii.....	54
Tabela 28. Koszt leczenia bólu brzucha	55
Tabela 29. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii.....	55
Tabela 30. Koszt leków stosowanych w leczeniu neutropenii	56
Tabela 31. Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	56
Tabela 32. Dobowy koszt farmakoterapii w leczeniu pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego.....	57
Tabela 33. Dobowy koszt farmakoterapii w leczeniu pierwszego rzutu nadciśnienia tętniczego.....	58

Tabela 34. Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego na 1 cykl.....	59
Tabela 35. Koszt leczenia działań niepożądanych.....	59
Tabela 36. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu (jednorazowo uwzględniony w pierwszym cyklu)	60
Tabela 37. Koszt monitorowania (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	60
Tabela 38. Koszt monitorowania uwzględnionych interwencji w cyklu modelu.....	61
Tabela 39. Koszty premedykacji w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	61
Tabela 40. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu.....	62
Tabela 41. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	64
Tabela 42. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE oraz EWE	71
Tabela 43. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE oraz SUN.....	73
Tabela 44. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	75
Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji – ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs EWE	77
Tabela 46. Zestawienie kosztów i konsekwencji – ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs SUN	78
Tabela 47. Wyniki analizy CUR – ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs EWE	79
Tabela 48. Wyniki analizy CUR – ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs SUN.....	80
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs EWE w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	82

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs EWE w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	83
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs SUN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	85
Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs SUN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	87
Tabela 53. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs EWE	89
Tabela 54. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs SUN.....	92
Tabela 55. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs EWE	94
Tabela 56. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs SUN.....	95
Tabela 57. Wyniki walidacji wewnętrznej – ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs EWE z uwzględnieniem RSS.....	99
Tabela 58. Wyniki walidacji wewnętrznej – ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs SUN z uwzględnieniem RSS.....	99
Tabela 59. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	108
Tabela 60. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	110

Tabela 61. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	112
Tabela 62. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	113
Tabela 63. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	116

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	21
Rysunek 2. PFS – Lutathera® (dane dopasowane i dane surowe) i ewerolimus (RADIANT-3).....	23
Rysunek 3. PFS – Lutathera® (dane dopasowane i dane surowe) i sunitynib (A6181111)....	24
Rysunek 4. PFS Weibull – Lutathera® (dane dopasowane) vs. ewerolimus (RADIANT-3)....	26
Rysunek 5. PFS Weibull – Lutathera® (dane dopasowane) i sunitynib (A6181111)	26
Rysunek 6. OS – Lutathera® (dane dopasowane i dane surowe) i ewerolimus (RADIANT-3).....	27
Rysunek 7. OS – Lutathera® (dane dopasowane i dane surowe) i sunitynib (A6181111).....	27
Rysunek 8. OS Weibull – Lutathera® (dane dopasowane) vs. ewerolimus (RADIANT-3).....	30
Rysunek 9. OS Wykładniczy – Lutathera® (dane dopasowane) i sunitynib (A6181111).....	30
Rysunek 10. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących lek Lutathera® (dane dopasowane i dane surowe) i ewerolimus (RADIANT-3).....	34
Rysunek 11. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących lek Lutathera® (dane dopasowane i dane surowe) i sunitynib (A6181111)	35
Rysunek 12. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs EWE	96
Rysunek 13. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE vs SUN.....	96
Rysunek 14. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem ewerolimusu – wariant z RSS	97
Rysunek 15. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem sunitynibu – wariant z RSS	97

-
- Rysunek 16. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....109
- Rysunek 17. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą114
-

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Lutathera® (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym - <i>Analiza kliniczna</i>
Analiza problemu decyzyjnego	Lutathera® (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki (pNETs) o przebiegu postępującym - <i>Analiza problemu decyzyjnego</i>
A6181111	<i>A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors (A6181111)</i> , https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428597?term=a6181111&rank=1
Baza Demografia	Główny Urząd Statystyczny, tablice trwania życia, http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx
ChPL Accofil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil®
ChPL Afinitor®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor®
ChPL Aranesp®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp®
ChPL Binocrit®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®
ChPL Flucofast	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flucofast®
ChPL Fluconazole Polfarmex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluconazole Polfarmex®
ChPL Hascovir®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hascovir®
ChPL Heviran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Heviran®
ChPL Loperamid WZF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF®
ChPL Lutathera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera®
ChPL Metronidazol Polpharma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metronidazol Polpharma®
ChPL NeoRecormon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego NeoRecormon®
ChPL Neupogen®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen®
ChPL Sandostatin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin®
ChPL Sutent®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent®
ChPL Tabcin Trend®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tabcin Trend®
ChPL Vancomycin-MIP®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vancomycin-MIP®
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane od Zamawiającego
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.) NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2020 r.) Sprawozdanie NFZ za IV kw. 2020 r.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Doyle 2008	Doyle S., Lloyd A., Walker M., <i>Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer</i> , Lung Cancer, 2008;62(3):374-380

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
ERASMUS	Erasmus MC Clinical Study Report, 31.05.2017
Katalog grup JGP	Strona internetowa NFZ będąca katalogiem grup JGP: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx
Larkin 2010	Larkin J.M.G., Pyle L.M., Gore M.E., <i>Fatigue in Renal Cell Carcinoma: The Hidden Burden of Current Targeted Therapies</i> , <i>The Oncologist</i> , 2010, 15: s. 1135-1146
Leppert 2003	Leppert W., Łuczak J., <i>Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej</i> , <i>Współczesna Onkologia</i> 2003, 7(7): s. 504-527
Longworth 2014	Longworth L., Yang Y., Young T., <i>Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey</i> , <i>Health Technology Assessment</i> , 2014;18(9):1-224
Medonet	Strona internetowa – zdrowie w twoich rękach: http://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-zebow-i-jamy-ustnej,zapalenia-blony-sluzowej-jamy-ustnej,artykul,1578421.html
Medycyna praktyczna	Strona internetowa medycyny praktycznej, dział obejmujący wycenę leków: https://www.mp.pl/pacjent/leki/
Medycyna praktyczna - flukonazol	Strona internetowa medycyny praktycznej, opis profesjonalny flukonazolu: https://www.mp.pl/pacjent/leki/leki/doctor_subst.html?id=319
Medycyna praktyczna - metronidazol	Strona internetowa medycyny praktycznej, opis profesjonalny metronidazolu: https://www.mp.pl/pacjent/leki/leki/doctor_subst.html?id=557
Medycyna praktyczna - wankomycyna	Strona internetowa medycyny praktycznej, opis profesjonalny wankomycyny: https://www.mp.pl/pacjent/leki/leki/doctor_subst.html?id=831
Meng 2017	Meng Y., McCarthy G., Berthon A. i in. <i>Patient-reported health state utilities in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours – an analysis based on the CLARINET study</i> , <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> , 2017
Muciño Ortega 2012	Muciño Ortega E., Chi-Chan A., Peniche-Otero G. i in., <i>Cost-effectiveness of sunitinib in the treatment of non-resectable advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Mexico</i> , <i>Value Health Reg Issues</i> 2012;1:150–5
Mujica-Mota 2018	Mujica-Mota R., Varley-Campbell J., Tikhonova I. i in., <i>Everolimus, lutetium-177 DOTATATE and sunitinib for advanced, unresectable or metastatic neuroendocrine tumours with disease progression: a systematic review and cost-effectiveness analysis</i> , <i>Health technology assessment</i> , 2018, 22(49):1-326
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., Gavriel S. i in., <i>Health state utilities for non small cell lung cancer</i> , <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2008; 6(1):84
NETTER-1	<i>A Study Comparing Treatment With 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours (NETTER-1)</i> – https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239
NICE 2018	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Lutetium (177Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours</i> , 2018

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE DSU 14	NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials – Extrapolation With Patient-level Data, June 2011
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Palmer 2020	Palmer J., Leeuwenkamp O. <i>Cost-effectiveness of lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide vs everolimus in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Norway and Sweden</i> , World J Clin Cases 2020 October 26; 8(20): 4793-4806
Pavel 2016	Pavel M., Unger N., Borbath I. i in., <i>Safety and QOL in Patients with Advanced NET in a Phase 3b Expanded Access Study of Everolimus</i> , Targeted Oncology, 2016, 11(5):667-675.
Porównywarka suplementów	Strona internetowa będąca niezależną porównywarką suplementów: https://supple.pl/r/najpopularniejsze-srodki-zawierajace-paracetamol
Potemski 2013	Potemski P., Krzakowski M. (red.), <i>Leczenie wspomagające</i> , Polska Unia Onkologii: <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i>
Program lekowy leczenia wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki	Program lekowy „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” (ICD-10 C25.4) regulowany załącznikiem B.53 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
RADIANT-3	<i>Efficacy and Safety of Everolimus (RAD001) Compared to Placebo in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors (RADIANT-3)</i> , https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510068
RADIANT-4	<i>Everolimus Plus Best Supportive Care vs Placebo Plus Best Supportive Care in the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors (GI or Lung Origin) (RADIANT-4)</i> , https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524783
Raymond 2011	Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. i in., <i>Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors</i> , The New England Journal of Medicine, 2011;364:501–13
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filigrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Singer 2007	Singer M., <i>Management of Comorbid Diabetes and Cancer</i> , Oncology vol. 21, No. 8, July 1, 2007
Swinburn 2010	Swinburn P., Lloyd A., Nathan P. I in., <i>Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma</i> , Current Medical Research and Opinion, 2010;26(5):1091-1096
Tatoń 2004	Tatoń J., Szczeklik-Kumala T., Czech A., <i>Leczenie insulinią: wskazania i kryteria decyzji o rozpoczęciu insulinoterapii, monitoring</i> , Przewodnik Lekarza, 2004
Tolley 2013	Tolley K., Goad C., Yi Y. i in., <i>Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia</i> , European Journal of Health Economics, 2013;14(5):749-759
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Walczak 2012	Walczak J., Garbacka M., Zawieja J. i in., <i>Treatment of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors with sunitinib in patients with disease progression: cost-utility and cost-effectiveness analysis</i> , Value Health 2012;15:A426.
Walewski 2011	Walewski J., <i>Nowotwory układu chłonnego</i> , Warszawa 2011, 1-256
WHO	Strona internetowa Światowej Organizacji Zdrowia, dział dotyczący dawkowania substancji: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
WHO 1986	Światowa Organizacja Zdrowia, <i>Cancer pain relief</i> , 1986
Wnioskowany program lekowy	Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki
Wycena aminokwasów	Strona internetowa zawierająca wycenę leków, w których substancją czynną są aminokwasy: http://dlapacjentow.poradnikzdrowie.pl/leki/
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
Wyszukiwarka leków	Strona internetowa będąca wyszukiwarką leków: https://indeks24.pl
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego	Grodzicki T., Gryglewska B., Tomasik T. i in., <i>Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym</i> , Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego, <i>Medycyna Wieku Podeszłego</i> 2013, tom 3, nr 1, 1–27
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie leczenie szpitalne (a)	Zarządzenie nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie leczenie szpitalne (b)	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 59/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe