



Lutathera<sup>®</sup> (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE)  
w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów  
neuroendokrynnych przewodu pokarmowego  
wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita  
w trakcie progresji podczas stosowania analogów  
somatostatyny

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

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>17</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	17
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	21
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>23</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>24</b>
7.1. Struktura modelu.....	25
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	27
7.3. Jakość życia w modelu.....	32
7.4. Horyzont czasowy w modelu .....	34
7.5. Dyskontowanie.....	37
<b>8. Analiza kosztów.....</b>	<b>37</b>
8.1. Koszt leków.....	38
8.1.1. Dawkowanie leków.....	38

---

---

8.1.2. Ceny leków .....	41
8.1.3. Zestawienie kosztów leków .....	43
8.1.1. Koszty przepisania i podania leków .....	45
8.2. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	46
8.2.1. Nudności .....	47
8.2.2. Wymioty .....	47
8.2.3. Biegunka .....	48
8.2.4. Trombocytopenia .....	49
8.2.5. Limfopenia .....	50
8.2.6. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych .....	51
8.1. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia .....	53
8.2. Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego .....	54
8.3. Koszt premedykacji .....	55
8.4. Całkowity koszt różniący .....	55
<b>9. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>56</b>
<b>10. Wyniki analizy .....</b>	<b>63</b>
10.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	63
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	65
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>68</b>
11.1. Analiza wartości skrajnych .....	68
<b>12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>76</b>

---

---

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	78
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	78
<b>13. Walidacja modelu .....</b>	<b>80</b>
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	80
13.2. Walidacja konwergencji.....	83
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>85</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>86</b>
<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>87</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>89</b>
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	89
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	89
17.1.2. Strategia wyszukiwania .....	90
17.1.3. Selekcja badań.....	90
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	92
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	92
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	93
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	93
17.2.2. Strategia wyszukiwania .....	94
17.2.3. Selekcja badań.....	95

---

---

17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	97
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	97
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...98	
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	99
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>102</b>
<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>106</b>
<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>107</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-HIAA	kwas 5-hydroksyindoloocetowy
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginowa
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
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
DoR	ang. <i>duration of response</i> - czas trwania odpowiedzi
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
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
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> – analiza wyników badania obejmująca wyniki wszystkich zrandomizowanych pacjentów; wyniki pacjentów analizuje się zgodnie z grupami, do których zostali przydzieleni
G	ang. <i>grading</i> – stopień dojrzałości histologicznej
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GEP	ang. <i>gastro-entero-pancreatic</i> - wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy
GEP-NET	ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors</i> - guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego, guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe

Skrót	Rozwinięcie
GH	ang. <i>growth hormone</i> – hormon wzrostu
GIP	ang. <i>glucose-dependent insulinotropic peptide</i> - glukozozależny peptyd insulinotropowy, peptyd żołądkowo-jelitowy, peptyd hamujący motorykę żołądka
GRFoma	Guz wydzielający somatoliberynę
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HD LAN	ang. <i>high dose lanreotide</i> – wysokie dawki lanreotydu
HD OCT	ang. <i>high dose octreotide</i> – wysokie dawki oktreotydu
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
Ki-67	ang. <i>Ki-67 proliferative index</i> – indeks proliferacji
KM	Kaplan-Meier
LTB	ang. <i>liver tumor burden</i> - obciążenie wątroby guzem
Lu	ang. <i>lutetium</i> - lutet
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MBq	Mega Bekerel – jednostka miary aktywności promieniotwórczej
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
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
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
PPS	ang. <i>post-progression survival</i> – czas przeżycia po progresji choroby ang. <i>Per protocol Set</i> – analiza wyników badania obejmująca wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy nie podlegali odstępstwom od protokołu; główne odstępstwa odnoszą się do tych wykazujących potencjalny wpływ na analizę skuteczności, takich jak niespełnienie istotnych kryteriów włączenia i wykluczenia (np. niepoprawna diagnoza) czy przyjęcie niewłaściwego leczenia



Skrót	Rozwinięcie
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – względna intensywność dawki
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SAE	ang. <i>serious adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SAF	ang. <i>Safety Set</i> – analiza wyników badania złożona z wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego; wyniki pacjentów analizuje się w oparciu o otrzymywane leczenie
SST	ang. <i>somatostatin</i> – somatostatyna
SSTR	ang. <i>somatostatin receptor</i> - receptor somatostatyny
TRH	tyreoliberyna
TSH	tyreotropina
TTD	ang. <i>time to deterioration</i> – czas do pogorszenia jakości życia
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do progresji choroby
TUDD	ang. <i>time until definitive deterioration</i> - czas do definitywnego pogorszenia jakości życia
VIPoma	Zespół Venera 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® (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE). Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDAKTOWANE] guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny<sup>1</sup>.

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 najlepszej terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreatydu nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi, mediana czasu wolnego od progresji wynosi około 8,5 miesiąca, a mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 28 miesięcy. Stosowanie <sup>177</sup>Lu-DOTATATE ma na celu wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, 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.

---

<sup>1</sup> W dalszej części analizy, dla uproszczenia wnioskowane wskazanie opisywano jako: nieoperacyjne i/lub przerzutowe guzy neuroendokrynnie przewodu pokarmowego wywodzące się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny

---

---

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie <sup>177</sup>Lu-DOTATATE porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. najlepszą terapią wspomagającą w postaci wysokich dawek lanreotydu (HD LAN, ang. *high dose lanreotide*) lub oktreotydu (HD OCT ang. *high dose octreotide*).

Do oceny opłacalności stosowania <sup>177</sup>Lu-DOTATATE względem powyższego komparatora 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 badania *NETTER-1*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*) dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni 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, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz koszty premedykacji. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie 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 dożywotnim 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 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE vs HD LAN/HD OCT

#### Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

#### Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania <sup>177</sup>Lu-DOTATATE z najlepszą terapią wspomagającą w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu mają następujące parametry:

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

<sup>177</sup>Lu-DOTATATE jest pierwszą terapią dedykowaną chorym z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka przjelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny. 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie <sup>177</sup>Lu-DOTATATE u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny 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 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Lutathera®) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

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

### Populacja:

- dorośli chorzy na nieoperacyjne i/lub przerzutowe guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego wywodzące się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

### Interwencja:

- <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Lu).

### Komparator:

- najlepsza terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu (HD LAN/HD OCT).

### Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - odpowiedzi na leczenie;
  - lat życia;
  - lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny [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 otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla <sup>177</sup>Lu-DOTATATE względem najlepszej terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu (HD LAN/HD OCT). 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 prezentowane 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 *Wytocznymi 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]

Alternatywne wartości dla horyzontu czasowego były testowane w ramach analizy wrażliwości.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w połączeniu z dawką 30 mg oktreotydu (BSC) względem leczenia wysokimi dawkami oktreotydu LAR.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w praktyce klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi [REDACTED] guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita (midgut), [REDACTED] w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* stosowanie technologii <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w skojarzeniu z wysokimi dawkami oktreotydu wiąże się z charakterystycznymi działaniami niepożądanymi. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wśród pacjentów stosujących <sup>177</sup>Lu-

DOTATATE+BSC były nudności oraz wymioty. Należy jednak zaznaczyć, że większość z nich była spowodowana wlewem dożylnym aminokwasów stosowanym równocześnie z radiofarmaceutykiem i zakończyły się w momencie przzerwania infuzji.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych:

- ⊕ Nudności;
- ⊕ Wymioty;
- ⊕ Biegunka;
- ⊕ Trombocytopenia;
- ⊕ Limfopenia,

zaprezentowane w badaniu klinicznym: *NETTER-1*.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem 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 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*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* wybór jednej techniki analitycznej nie wyklucza użycia innej, więc jako uzupełniająca względem analizy kosztów-żyteczności przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

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 proggu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie proggiem 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 proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

## 7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania <sup>177</sup>Lu-DOTATATE względem najlepszej terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia otrzymany od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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. 





Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.



















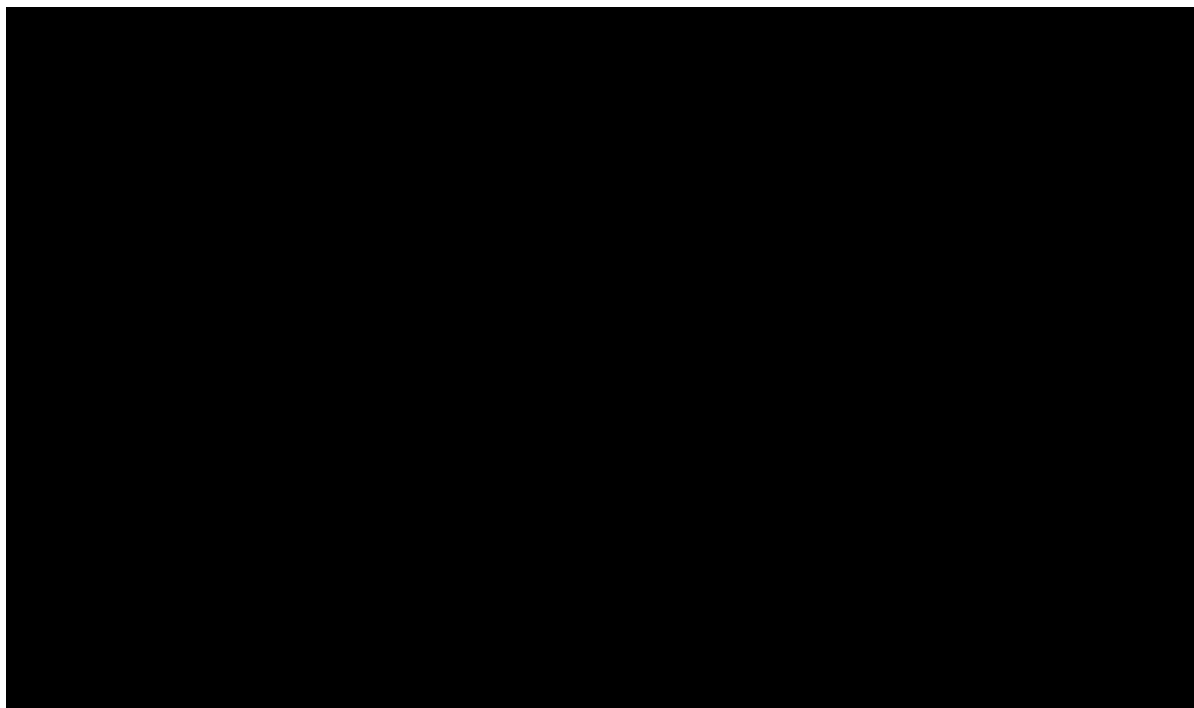




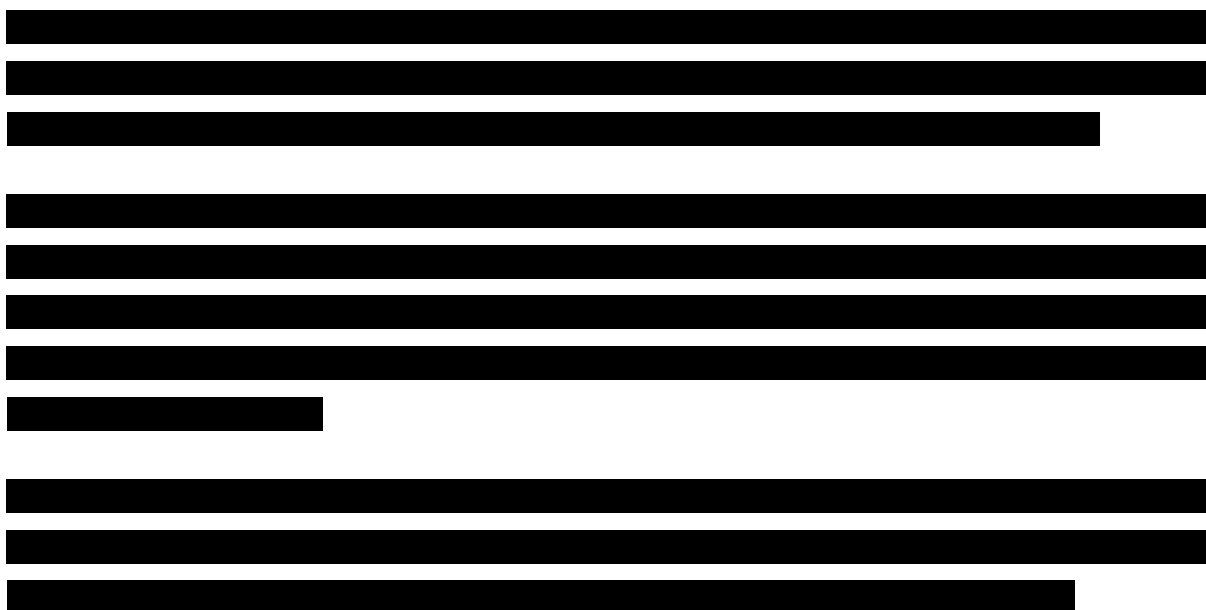
Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

---

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.



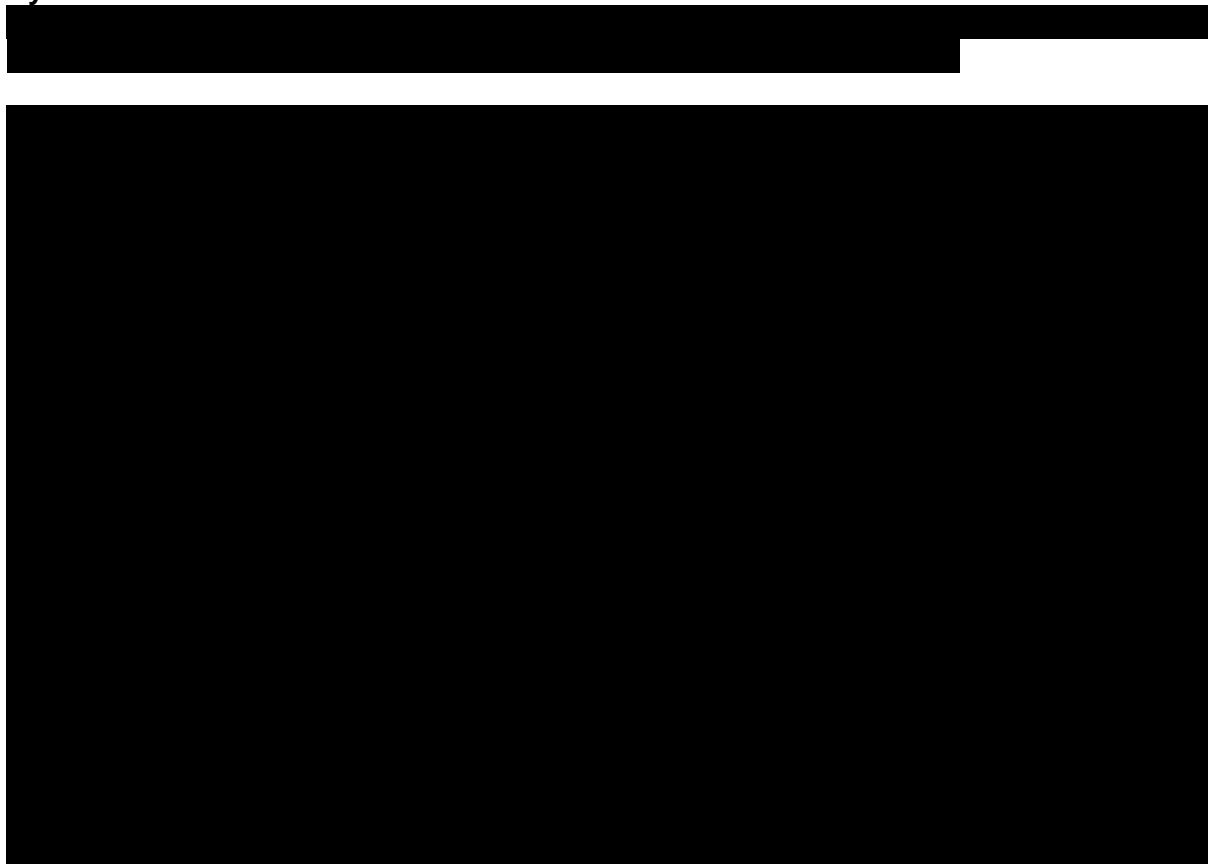
W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## 7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[Redacted content]

**Rysunek 2.**



**Tabela 1.**







[Redacted text block]

**Tabela 2.**

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

**Tabela 3.**

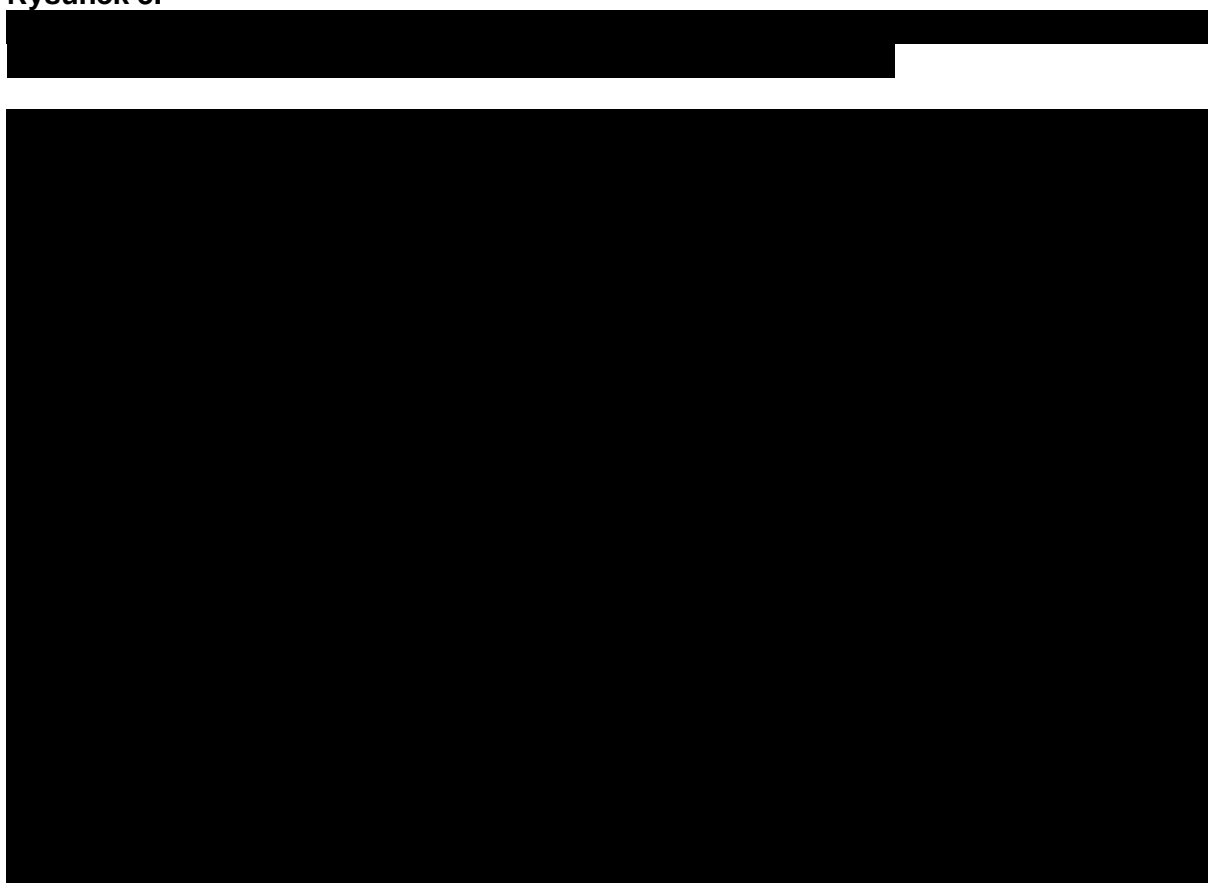
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



**Rysunek 3.**



[Redacted text]

**Tabela 4.**

[Redacted text]

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

[Redacted text]

**Tabela 5.**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 6.**

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

### 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]

**Tabela 7.**

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Tabela 8.

[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]

[REDACTED]

[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 dokładanie 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.

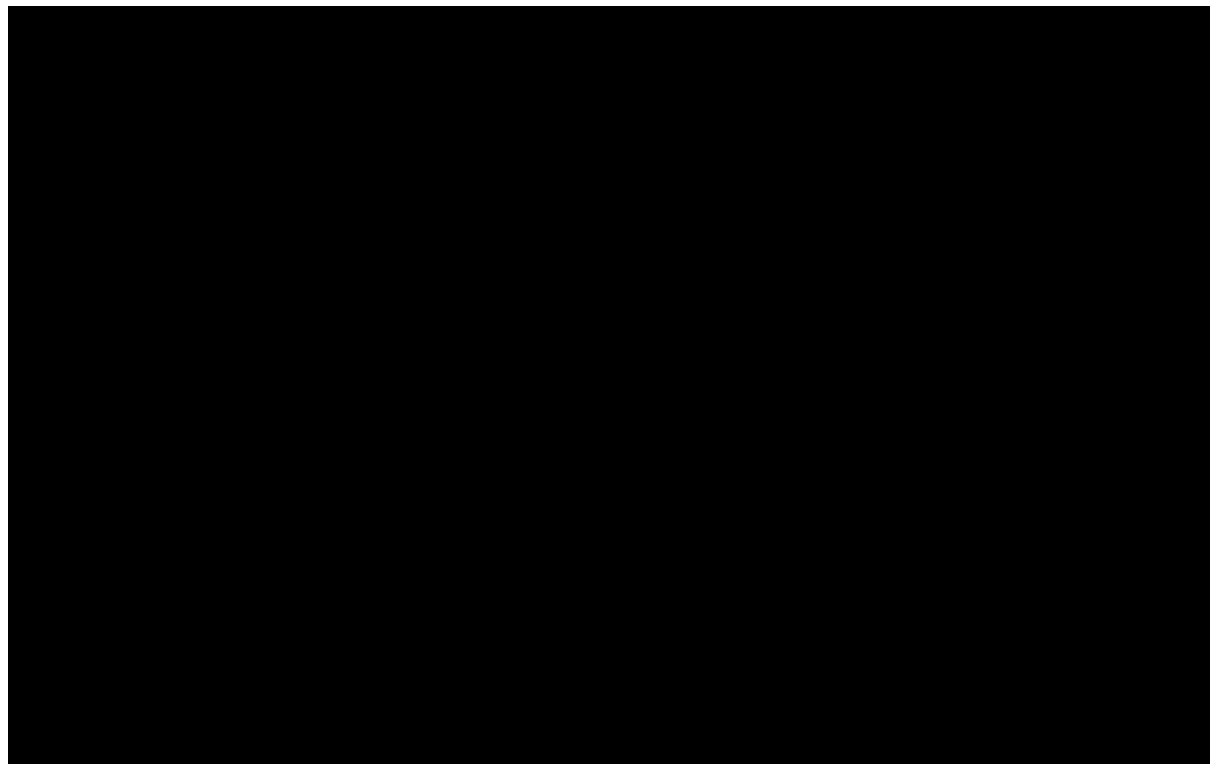
Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną 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 komparatora).

---

---

Na poniższym wykresie zaprezentowano krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych stosujących porównywane w analizie interwencji.

**Rysunek 4.**



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 kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- ✿ koszty premedykacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące 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, Analizy klinicznej, ChPL Somatuline AUTOGEL®*, *ChPL Sandostatin LAR®*, *ChPL Sandostatin®*, *danych dostarczonych przez Zamawiającego, WHO, ChPL Loperamid WZF®*, *ChPL Ondansetron Bluefish®*, *ChPL Accofil®*, *ChPL Neupogen®*, *Rekomendacji Prezesa AOTMiT, publikacji Leppert 2003, Świerkot 2005 oraz Potemski 2013*,

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 programu lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne (a) i (b), Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapią*].

## 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

#### <sup>177</sup>Lu-DOTATATE

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lutathera®* i *wnioskowanego programu lekowego* określono, że w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prąjelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny <sup>177</sup>Lu-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.

### **OKTROETYD DŁUGODZIAŁAJĄCY**

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sandostatin LAR®* określono, że w leczeniu chorych w rozważanej populacji docelowej, zalecana dawka produktu leczniczego *Sandostatin LAR®* wynosi 30 mg, podawana co 4 tygodnie. Leczenie tym produktem w celu zahamowania rozwoju guza należy kontynuować w sytuacji braku progresji guza. W badaniu *NETTER-1* chorzy leczeni z wykorzystaniem <sup>177</sup>Lu-DOTATATE otrzymywali dodatkowo najlepsze leczenie wspomagające w postaci oktreotydów długodziałających w dawce 30 mg podawane co 4 tygodnie.

[Redacted text block]

### **OKTROETYD 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. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## LANREOTYD

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Somatuline AUTOGEL®* określono, że w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka przjelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny lanreotyd podawany jest w dawce wynoszącej 120 mg przyjmowanej co 28 dni. Leczenie produktem *Somatuline AUTOGEL®* 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza. W ramach analizy podstawowej założono dawkowanie w wysokości 120 mg co 4 tygodnie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Poniższa tabela zawiera zestawienie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

**Tabela 9.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej**

Substancja	Jednorazowa dawka leku	Dawkowanie leku w cyklu
<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	7 400 MBq	7 400 MBq (co drugi cykl)
Lanreotyd	120 mg	120 mg
Oktreotyd długodziałający	30 mg	30 mg
Oktreotyd krótkodziałający	0,05 mg	1,40 mg



---

## 8.1.2. Ceny leków

### <sup>177</sup>Lu-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 [redacted]

Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ.

Wartości poszczególnych cen leków prezentują poniższe tabele (Tabela 10. oraz Tabela 11.).

### LANREOTYD I OKTREOTYD DŁUGODZIAŁAJĄCY

Lanreotyd oraz oktreotyd są obecnie finansowane zarówno w aptece na receptę jak i katalogu leków stosowanych w chemioterapii. W przypadku listy aptecznej lanreotyd wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową bądź bezpłatnie do wysokości jego limitu finansowania, natomiast oktreotyd za odpłatnością ryczałtową. Jeśli chodzi o katalog leków stosowanych w chemioterapii lanreotyd oraz oktreotyd są wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wskazania objęte refundacją w przypadku lanreotydu i oktreotydu finansowanych w ramach listy aptecznej obejmują przede wszystkim leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z

---

przerzutami oraz leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie oktreotydem podawanym podskórnie: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma (w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym), GRFoma; Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby. Natomiast dla lanreotydu i oktreotydu finansowanych w ramach chemioterapii wskazania refundacyjne to przede wszystkim leczenie nowotworu złośliwego bez określenia jego umiejscowienia w przypadku guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia oraz leczenie przysadki (nowotworu o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) w przypadku guzów typu tyreotropinoma oraz kortykotropinoma.

Wskazania refundacyjne dla lanreotydu i oktreotydu finansowanych w ramach chemioterapii obejmują szerszy zakres wskazań niż w ramach listy aptecznej, dlatego też w niniejszej analizie przyjęto wycenę lanreotydu i oktreotydu na podstawie prezentacji refundowanych w ramach chemioterapii. Podejście takie należy uznać za konserwatywne. Ceny leków zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10.).

### **OKTREOTYD KRÓTKODZIAŁAJĄCY**

Oktreotyde krótkodziałający podobnie jak oktreotyde długodziałający i lanreotyde 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 10.).

## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 10.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
<sup>177</sup> Lu-DOTATATE					
Lanreotyd	Somatuline Autogel®, 120 mg	4 117,61	4 447,02	4 669,37	4 669,37
Lanreotyd	Somatuline Autogel®, 90 mg	3 294,29	3 557,83	3 735,72	3 735,72
Lanreotyd	Somatuline Autogel®, 60 mg	2 478,40	2 676,67	2 810,50	2 810,50
Oktreotyd długodziałający	Sandostatin LAR®, 10 mg	2 000,00	2 160,00	2 268,00	926,10
Oktreotyd długodziałający	Sandostatin LAR®, 20 mg	2 480,00	2 678,40	2 812,32	1 852,20
Oktreotyd długodziałający	Sandostatin LAR®, 30 mg	3 720,00	4 017,60	4 218,48	2 778,30
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

**Tabela 11.**



### 8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**  
**Koszty leków w analizowanym wskazaniu (PLN)**

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

Model opracowany na potrzeby niniejszej analizy daje możliwość kalkulacji kosztów poszczególnych leków z uwzględnieniem bądź bez uwzględniania względnej intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*). Względna intensywność dawki jest miarą wyrażającą (w wartościach procentowych) rzeczywiste zużycie leku w stosunku do teoretycznego zużycia według dawek planowanych. Różnica pomiędzy rzeczywistym zużyciem leku a teoretyczną dawką wynika z faktu, iż chorzy z powodu toksyczności bądź wystąpienia działań niepożądanych mogą mieć zmodyfikowaną dawkę bądź pominąć ją całkowicie, zmieniając tym samym całkowitą ilość leku, którą otrzymują. [REDACTED]

Poniżej przedstawiono ceny leków uwzględnionych w analizie podstawowej.

**Tabela 13.**  
**Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)**

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

### 8.1.1. 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 <sup>177</sup>Lu-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 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Po tym okresie, przyjęto, że koszt podania będzie wynosił 0,00 PLN. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym koszt podania <sup>177</sup>Lu-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. Wysokie dawki lanreotydu oraz oktreotydu długodziałającego podawane są jako wstrzyknięcie domięśniowe. Przyjęto, iż tak określona droga podania będzie rozliczana w ramach świadczenia 5.30.00.0000011 *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*, którego koszt wynosi 44,00 PLN. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpłynie uwzględnienie kosztu podania HD LAN/HD OCT na poziomie 0,00 PLN.

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 14.**  
**Koszt podania leków na cykl w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej**

Technologia medyczna	Koszt podania (PLN)
<sup>177</sup> Lu-DOTATATE – aktywna terapia lekiem	486,72
<sup>177</sup> Lu-DOTATATE – po aktywnej terapii lekiem	0,00
HD LAN/HD OCT	44,00

## 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.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania *NETTER-1*. 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 15.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie**

Zdarzenie niepożądane		
Nudności	■	■
Wymioty	■	■
Biegunka	■	■
Trombocytopenia	■	■
Limfopenia	■	■

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyceniono na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych, WHO, ChPL Loperamid WZF®, ChPL Ondansetron Bluefish®, ChPL Accofil®, ChPL Neupogen®, Zarządzenia Prezesa NFZ leczenie szpitalne (a) i (b),*

Zarządzenia Prezesa NFZ programy lekowe, Katalogu grup JGP, Rekomendacji Prezesa AOTMiT, publikacji Leppert 2003, Świerkot 2005 oraz Potemski 2013.

### 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 *medycyny praktycznej*. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**  
**Koszty leczenia nudności**

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna za mg	Dzienna dawka (mg)	5-dniowy koszt terapii – pers. wspólna	5-dniowy koszt terapii – pers. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Metoclopramid	Metoclopramid Polpharma, tabletki; 10 mg; 50 tabl.	14,49	500	0,03	30,00	4,35	0,00	4,35	0,00

### 8.2.2. Wymioty

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej *medycyny praktycznej* założono, że chorzy, u których występują wymioty będą przyjmować ondansetron. Substancja ta jest w Polsce refundowana, dane kosztowe ondansetronu zaczerpnięte zostały z *Obwieszczenia*

Ministra Zdrowia. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ obliczono średnią ważoną cenę za 1 mg leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (wagą była liczba zrefundowanych mg konkretnego leku zawierającego ondansetron). Dawkowanie przyjęto zgodnie z zaleceniem Światowej Organizacji Zdrowia, wynosi ono 16 mg. Na podstawie ChPL przyjęto, iż leczenie trwa do 6 dni, w tym czasie chory może maksymalnie otrzymać 5,5 DDD. Koszt leczenia wymiotów zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Średni koszt ondansetronu w leczeniu wymiotów 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)	6-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	6-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Ondansetronum	0,56	0,51	16,00	49,59	44,58	49,59	44,58

### 8.2.3. Biegunka

Substancją stosowaną w leczeniu biegunki jest loperamid. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* produktem refundowanym, zawierającym substancję czynną loperamidi 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 18.**  
**Koszt leczenia biegunki**

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba mg w opakowaniu	Średni koszt za mg – p. wspólna	Średni koszt za mg – p. NFZ	Dzienna dawka (mg)	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Loperamidi hydrochloridum	Loperamid WZF®, tabl., 2 mg, 30 tabl.	7,55	60,00	0,13	0,06	2,00	2,52	1,26	2,52	1,26

CD – cena detaliczna, mg – miligram



## 8.2.4. 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 19.**  
**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 20.**  
**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.

## 8.2.5. Limfopenia

Leukopenia jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. W niniejszej analizie założono, że koszt leczenia 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 leukopenię 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 udziału obu świadczeń na równym 50% poziomie). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu leukopenii.

**Tabela 21.**  
**Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem leukopenii**

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 leukopenii (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 leukopenii (zawierających substancję czynną filgrastimum). Poniższa tabela przedstawia podsumowanie kosztów tychże leków ważonych udziałami

poszczególnych substancji w leczeniu leukopenii na podstawie wielkości refundacji tych substancji w okresie styczeń – marzec 2019 r. (dane NFZ).

**Tabela 22.**  
**Koszt leków stosowanych w leczeniu leukopenii**

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	657,53	521,76

Koszt całkowity leczenia leukopenii przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Koszt całkowity leczenia leukopenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej**

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

W związku z faktem, iż leukopenia i limfopenia są zbliżonymi do siebie działaniami niepożądanymi oraz uwzględniając informację z publikacji Świerkot 2005, iż leukopenia jest pojęciem szerszym niż limfopenia konserwatywnie przyjęto koszt limfopenii równy kosztowi leukopenii.

### 8.2.6. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Podsumowanie wyceny działań niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 24.).

**Tabela 24.**  
**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
Wymioty	44,58	49,59
Biegunka	1,26	2,52
Trombocytopenia	2 125,00	2 125,00
Limfopenia	784,34	805,11

---

Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu obliczono uwzględniając częstość ich występowania w obu ramionach leczenia (Tabela 15). [REDACTED]

[REDACTED] W poniższych tabelach zestawiony został całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych technologii medycznych w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

---

**Tabela 25.**  
**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]

## 8.1. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszty monitorowania przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ programy lekowej oraz Zarządzenia Prezesa NFZ chemioterapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku chorych stosujących HD LAN/HD OCT, przyjęto koszt monitorowania zgodny ze świadczeniem: *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Świadczenie można wykonywać nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące, zatem ostatecznie w analizie przyjęto, że ocena skuteczności chemioterapii będzie wykonywana średnio co dwa miesiące. Koszty poszczególnych świadczeń zostały zaprezentowane w tabeli poniżej:

**Tabela 26.**  
**Koszt monitorowania (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt roczny (PLN)
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	1 622,40

**Tabela 27.**  
**Koszt monitorowania uwzględnionych interwencji w cyklu modelu**

Technologia medyczna	Koszt monitorowania w cyklu modelu (PLN)
$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE	[REDAKTOWANE]
HD LAN/HD OCT	124,37

## 8.2. Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego

Chorzy, aby rozpocząć leczenie z wykorzystaniem  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE muszą spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia. Aby możliwe było stwierdzenie czy dany chory kwalifikuje się do danego programu lekowego, konieczne jest przeprowadzenie odpowiednich badań. W niniejszej analizie przyjęto, że koszt kwalifikacji chorych do *wnioskowanego programu lekowego* będzie rozliczany w ramach świadczenia 5.08.07.0000023 *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*, którego koszt wynosi 338,00 PLN.

**Tabela 28.**  
**Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego**

Technologia medyczna	Koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)
$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE	338,00
HD LAN/HD OCT	0,00

### 8.3. Koszt premedykacji

W analizie uwzględniono również dodatkowy koszt premedykacji w ramieniu <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Zgodnie z *ChPL Lutathera®* w 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 29.**  
**Koszty premedykacji w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej**

Substancja	Koszt premedykacji – persp. wspólna	Koszt premedykacji – persp. NFZ
Ondansetron	1,34	1,34
Aminokwasy	129,93	0,00

### 8.4. 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. [REDACTED]





**Tabela 31.**  
**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
<b>Parametry analizy ekonomicznej</b>					
Stopa dyskonta kosztów	5%	min	0%	W wariancie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	min	0%		
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
Horyzont czasowy (w latach)	■	■	■	■	Rozdział 4.
Próg opłacalności (PLN)	155 514	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Jednorazowa dawka <sup>177</sup> Lu-DOTATATE (MBq)	7 400	n/d		n/d	Wnioskowany program lekowy
Dawkowanie <sup>177</sup> 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]	n/d	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozkład wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Nieuwzględnione	[REDACTED]	Nafees 2008, Tolley 2013
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	100%	W wariancie maksymalnym testowano jaki wpływ na wyniki ma przyjęcie założenia, iż wszyscy chorzy będą otrzymywać krótkodziałające oktreatydy	[REDACTED]
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					

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
█	Nieuwzględnione	█	█	W wariancie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpłynie uwzględnienie alternatywnej wartości HR dla OS ( <sup>177</sup> Lu-DOTATATE vs HD LAN/HD OCT). W analizie podstawowej wartość HR wynosiła 0,52, zaś w analizie wrażliwości 0,50.	█
Jakość życia w stanie PFS	█	█	█	W analizie podstawowej przyjęto jakość życia w stanie PFS na podstawie badania ERASMUS. W wariancie alternatywnym analizy testowano wartość jakości życia w stanie PFS na podstawie publikacji Swinburn 2010.	█
█	0,740	alter	0,612	W analizie podstawowej przyjęto jakość życia w █ PPS na podstawie badania ERASMUS. W wariancie alternatywnym analizy testowano wartość jakości życia w stanie PPS na podstawie publikacji Swinburn 2010.	ERASMUS, Swinburn 2010
<b>Parametry kosztowe</b>					
█ opakowania Lutathera® (PLN)	86 000,00	█	█	█	█
Payback za opakowanie produktu Lutathera® (PLN)	█	█	█	█	█
<b>Pozostałe parametry analizy ekonomicznej</b>					

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 <sup>177</sup> 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 wariantcie 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
Koszt podania HD LAN/HD OCT na cykl (PLN)	44,00	min	111,40	<p>Sposób podania HD LAN/HD OCT określany jest jako wstrzyknięcie domięśniowe. Przyjęto, iż tak określona droga podania będzie rozliczana w ramach świadczenia 5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu.</p> <p>W wariantcie maksymalnym przyjęto, iż koszt podania HD LAN/HD OCT jest równy 111,40 PLN, zgodnie z wyceną świadczenia podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii.</p>	Zarządzenie Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna, 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
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania leczenia HD LAN/HD OCT na cykl (PLN)	124,37	n/d	n/d	W przypadku chorych stosujących HD LAN/HD OCT, przyjęto koszt monitorowania zgodny ze świadczeniem: <i>okresowa ocena skuteczności chemioterapii.</i>	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ chemioterapia</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<i>NETTER-1, ChPL Sandostatin LAR®</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<i>NETTER-1, dane refundacyjne NFZ, Wykaz leków refundowanych</i>

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
		■	■		, WHO, ChPL Loperamid WZF®, ChPL Ondansetron Bluefish®, ChPL Accofil®, ChPL
	■	■	■		Neupogen®, Zarządzenie Prezesa NFZ
	■	■	■		leczenie szpitalne (a) i (b), Zarządzenie Prezesa NFZ
	■	■	■		programy lekowe, Katalog grup JGP, Rekomendacja Prezesa AOTMiT, Leppert 2003, Świerkot 2005 oraz Potemski 2013.

## 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 tabeli poniżej.

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

**Tabela 32.**

**Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie płatnika publicznego**

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 33.**

**Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności 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]

## 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 dyskonta<sup>2</sup>. Parametry te określono w rozdziale 9.

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

---

<sup>2</sup> przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

---



---

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone 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.

---











**Tabela 37.**

**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej**

	Wzrost		Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-
Ciężar ciała	+	-	+	-	+	-	+	-
	-	+	-	+	-	+	-	+
Ciepłota ciała	+	-	+	-	+	-	+	-
	-	+	-	+	-	+	-	+
Ciężar ciała	+	-	+	-	+	-	+	-
	-	+	-	+	-	+	-	+
Ciężar ciała	+	-	+	-	+	-	+	-
	-	+	-	+	-	+	-	+
Ciężar ciała	+	-	+	-	+	-	+	-
	-	+	-	+	-	+	-	+
Ciężar ciała	+	-	+	-	+	-	+	-
	-	+	-	+	-	+	-	+



**Tabela 38.**

**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej**

Wzrost	Wiek	Waga	Stwierdzona liczba guzów	Stwierdzona liczba węzłów chłonnych	Stwierdzona liczba węzłów chłonnych	Stwierdzona liczba węzłów chłonnych	Stwierdzona liczba węzłów chłonnych	Stwierdzona liczba węzłów chłonnych
1.70	60	70	1	1	1	1	1	1
1.75	65	75	1	1	1	1	1	1
1.80	70	80	1	1	1	1	1	1
1.85	75	85	1	1	1	1	1	1
1.90	80	90	1	1	1	1	1	1
1.95	85	95	1	1	1	1	1	1
2.00	90	100	1	1	1	1	1	1
2.05	95	105	1	1	1	1	1	1
2.10	100	110	1	1	1	1	1	1
2.15	105	115	1	1	1	1	1	1



Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.



[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 przeprowadzono 5 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

## 12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**  
**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości**

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

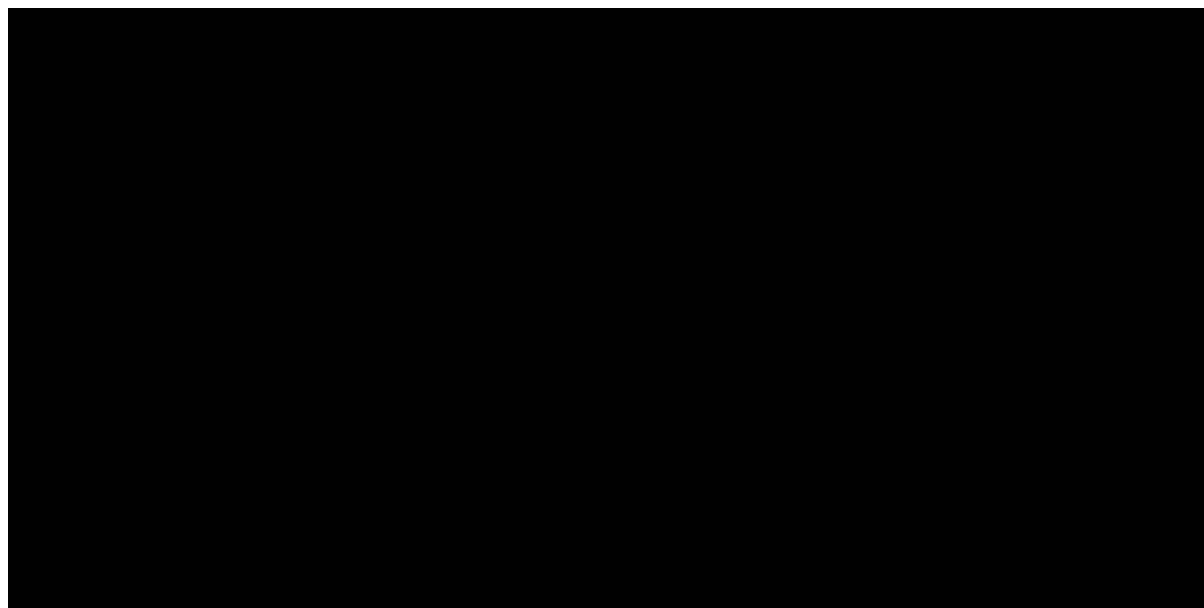
## 12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 5 000 symulacji.



Rysunek 5.



Rysunek 6





## 13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

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. Sprawdzone, 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 poniższej tabeli.



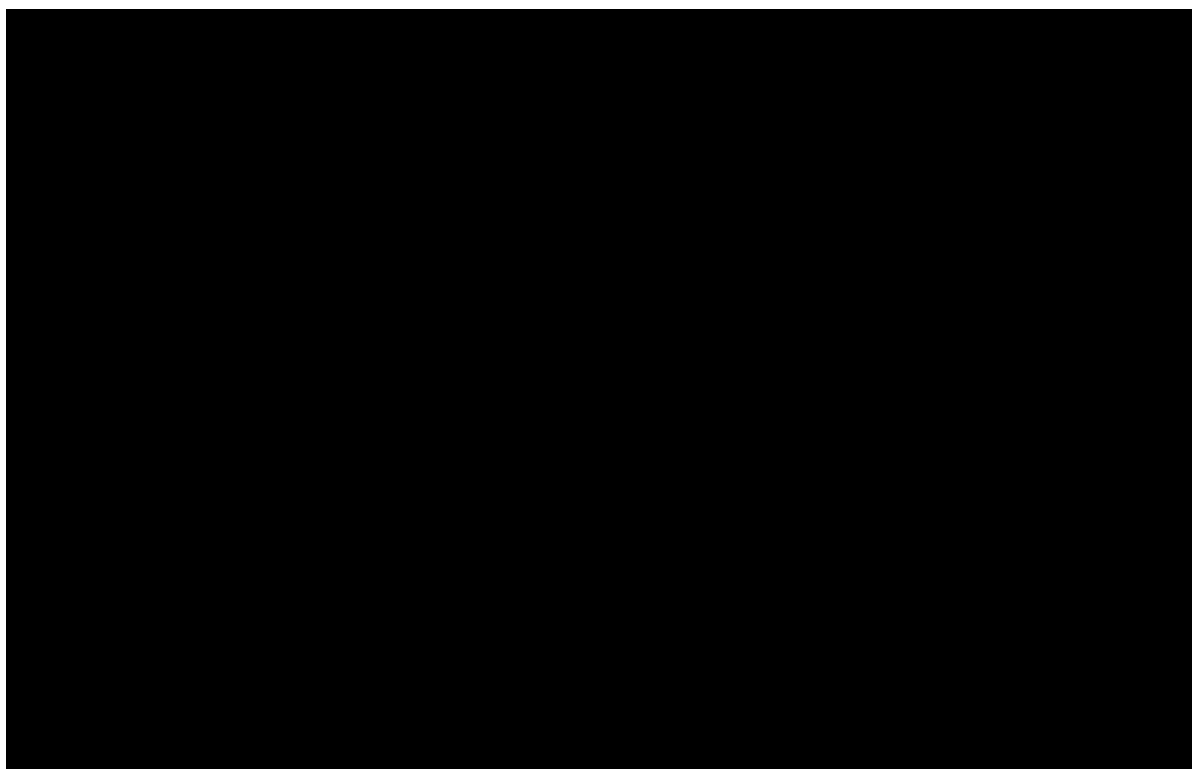
[Redacted text block]

[Redacted] W ramach walidacji powyższe równanie w obu ramionach zostało spełnione.

[Redacted text block]

**Rysunek 7.**

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 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.

[Redacted table content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem (*Analiza kliniczna*).

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

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania <sup>177</sup>Lu-DOTATATE względem najlepszej terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny. 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 przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. 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.

[REDAKTED]

[REDAKTED] Zastosowanie <sup>177</sup>Lu-DOTATATE zamiast najlepszej terapii wspomagającej w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. [REDAKTED]

[REDAKTED]

---

Finansowanie <sup>177</sup>Lu-DOTATATE u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny. 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 4 publikacje: *Smith-Palmer 2021*, *Leeuwenkamp 2020*, *Mujica-Mota 2018* oraz *NICE 2018*.

W zakresie opłacalności w przypadku publikacji *Mujica-Mota 2018* i *Leeuwenkamp 2020* uzyskano zgodne wyniki z niniejszym raportem. W publikacji *NICE 2018* oraz *Smith-Palmer 2021* współczynnik użyteczności kosztowej ICUR (PLN/QALY) przyjął wartość niższą niż próg opłacalności w Wielkiej Brytanii.

W publikacji *Leeuwenkamp 2020* zaprezentowano wyniki opłacalności stosowania <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w porównaniu z OCT w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny, z perspektywy płatnika publicznego we Francji. Analizę przeprowadzono przy użyciu 3-stanowego podzielonego modelu przeżycia. W analizie podstawowej porównano <sup>177</sup>Lu-Dotatate plus oktreotydu LAR 30 mg z dużą dawką oktreotydu LAR 60 mg u pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita. Dane dotyczące przeżycia uzyskano z badania III fazy NETTER-1. Technologia wnioskowana prowadziła do uzyskania 1,21 QALY przy kosztach inkrementalnych 50 784 EUR – ICUR wyniósł 42 106 EUR/QALY (ok. 192 000 PLN/QALY). Podobną analizę opisano w publikacji *Smith-Palmer 2021*, w której autorzy wskazują, iż w

---



---

perspektywie płatnika publicznego w Szkocji wartość ICUR w tym samym porównaniu wynosi 26 830 GBP/QALY (ok. 140 900 PLN/QALY).

Przegląd systematyczny *Mujica-Mota 2018* jest zbiorem badań oceniających efektywność kliniczną i kosztową stosowania ewerolimusu, lutetu, sunitynibu oraz najlepszej terapii wspomagającej w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi, u których następuje progresja choroby. W przypadku porównania lutetu z BSC w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi prąjelita inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej ICUR (PLN/QALY) przyjął wartość 62 158 GBP. Wartość ta przekracza próg opłacalności w Wielkiej Brytanii.

W dokumencie *NICE 2018* oceniono efektywność kosztową stosowania lutetu (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych. W przypadku porównania lutetu z BSC (oktreatyd LAR 60 mg) w grupie chorych z guzami neuroendokrynnymi prąjelita całkowity koszt leczenia w ramieniu lutetu wyniósł 86 369 GBP, natomiast w przypadku BSC 49 288 GBP. Liczba jednostek QALY w ramieniu <sup>177</sup>Lu-DOTATATE wyniosła 3,46 QALY, dla komparatora BSC 2,19 QALY. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej za 1 jednostkę QALY przyjął wartość 29 196 GBP. ICUR nie przekroczył progu opłacalności w Wielkiej Brytanii. Terapię za pomocą lutetu uznano za efektywną pod względem kosztów strategię leczenia chorych z guzami neuroendokrynnymi prąjelita, 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 przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prąjelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny;
- ⊕ **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 42.**

**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: 09.04.2021

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

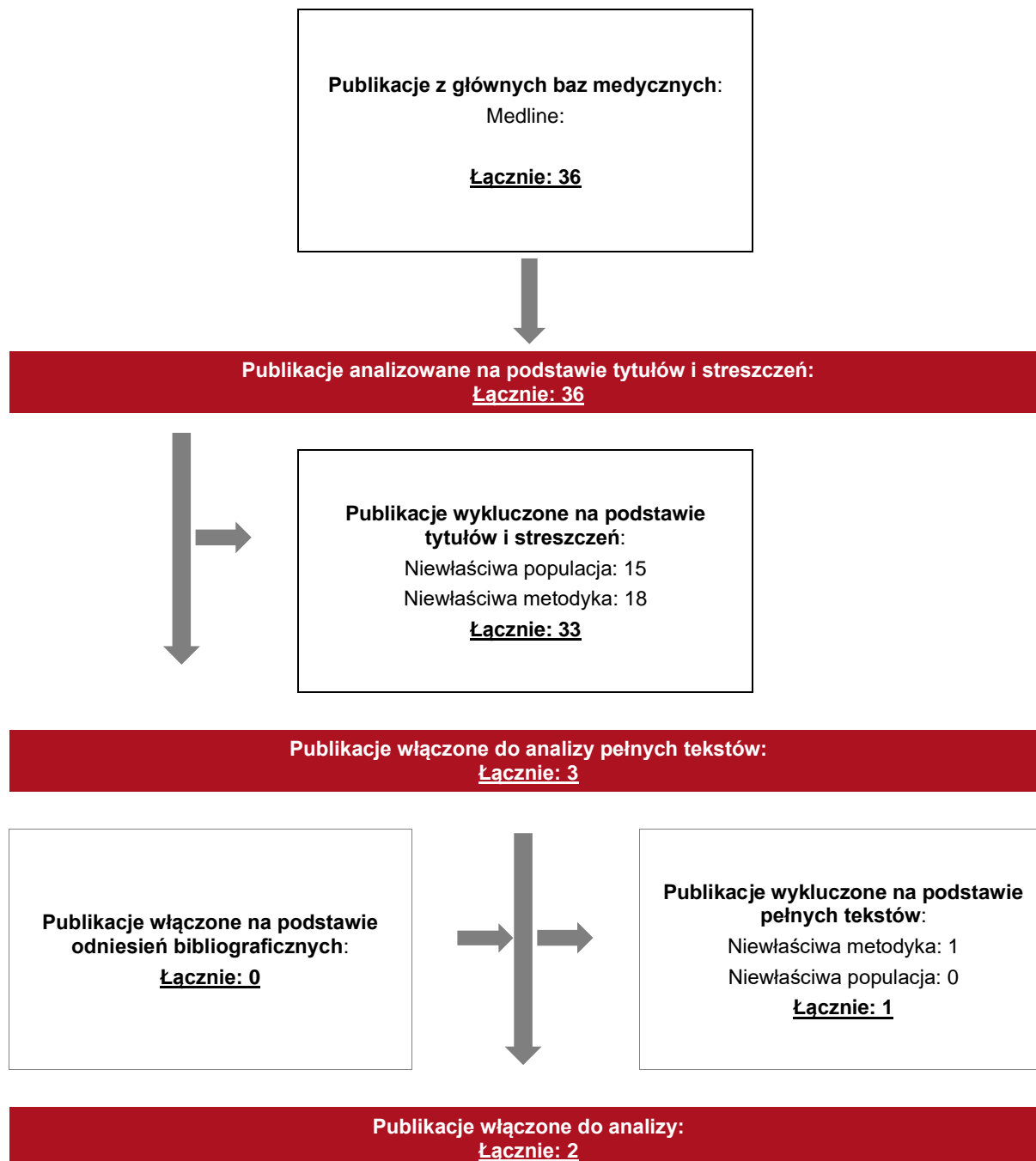
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.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

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

**Rysunek 8.**

**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 36 publikacji 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: *Strosberg 2018*, *Meng 2017*. 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 43.**

**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>Strosberg 2018</i>	HRQoL	Chorzy rozpoczynający leczenie za pomocą <sup>177</sup> Lu-Dotatate	67,0	± 22,3*	117
		Chorzy rozpoczynający leczenie oktreotydem	64,6	± 23,3*	114
<i>Meng 2017</i>	EQ-5D za pomocą mapowania – algorytm McKenzie'go	Chorzy łącznie	0,77	± 0,01**	412
		Chorzy leczeni lanreotydem	0,79	± 0,01**	193
		Chorzy leczeni placebo	0,76	± 0,02**	219
		Chorzy łącznie	0,79	± 0,01**	407

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
	EQ-5D za pomocą mapowania – algorytm Longworth'a	<b>Chorzy leczeni lanreotydem</b>	0,80	± 0,01**	192
		<b>Chorzy leczeni placebo</b>	0,78	± 0,01**	215

\*Odchylenie standardowe

\*\*Błąd standardowy

## 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 przewodu pokarmowego wywodzącymi się ze środkowego odcinka prąjelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny;
- ⊕ **interwencja:** Lutathera® (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE);
- ⊕ **komparatory:** najlepsza terapia wspomagająca w postaci wysokich dawek lanreotydu lub oktreotydu;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ☛ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ☛ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ☛ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ☛ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

## 17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 44.**  
**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			

Data ostatniego wyszukiwania: 07.04.2021

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 i komparatorem. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 45.**

**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: 09.04.2021

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.

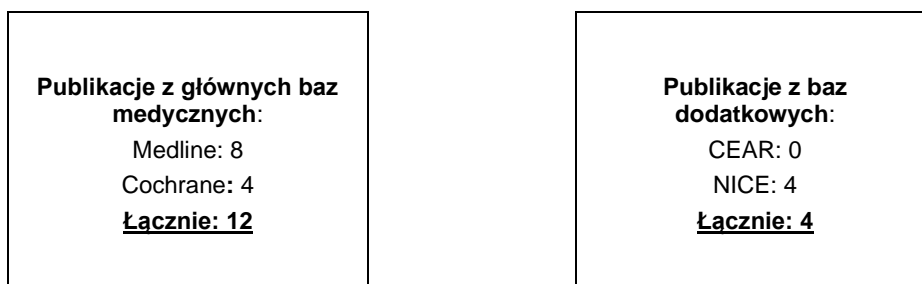
### 17.2.3. Selekcja badań

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.

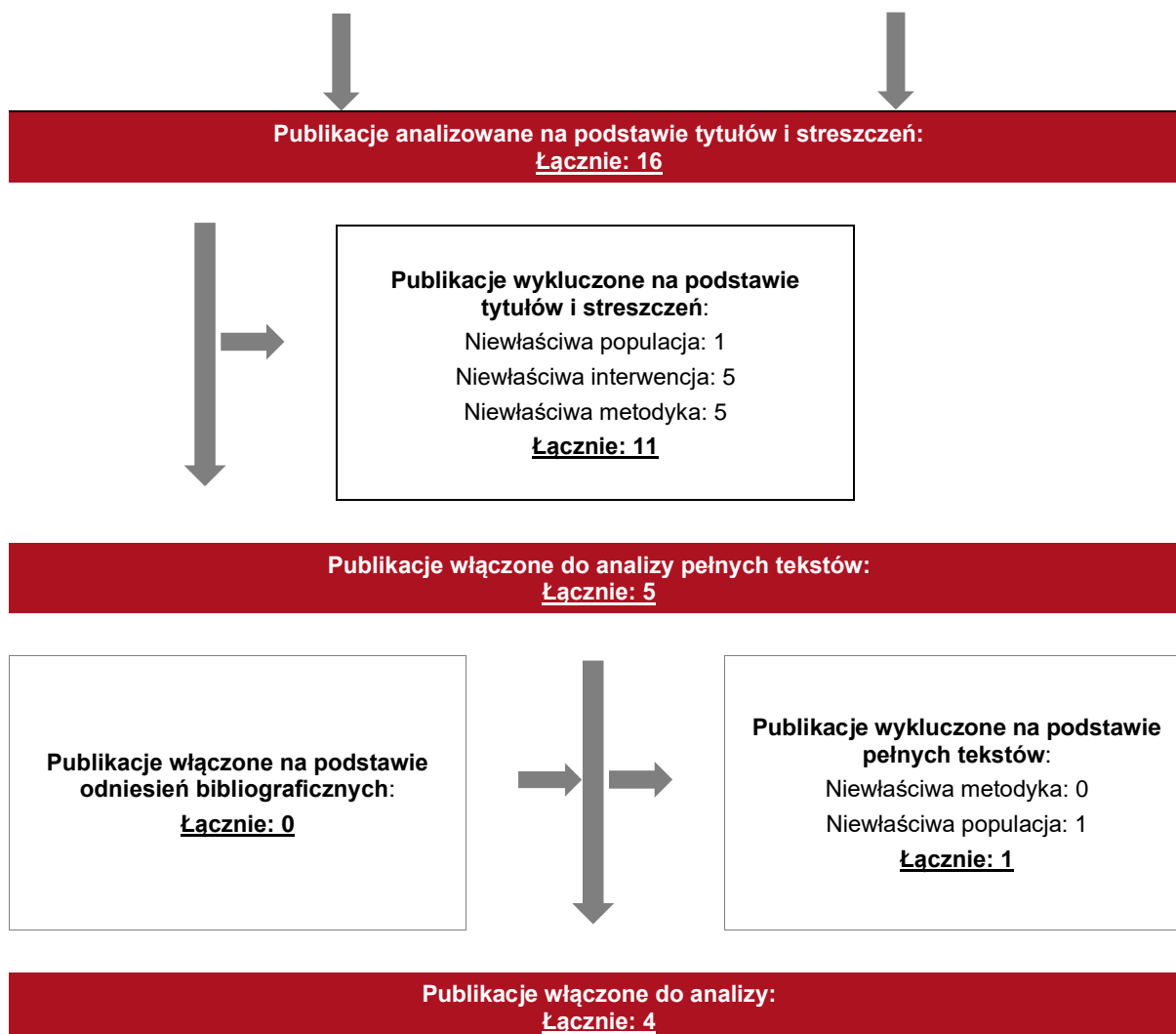
Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 9.**

**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 16 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ✿ w bazie Medline odnaleziono 8 publikacje;
- ✿ w bazie Cochrane odnaleziono 4 publikacje;
- ✿ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ✿ w bazie NICE odnaleziono 4 publikacje.

---

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacji: *Smith-Palmer 2021*, *Leeuwenkamp 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 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE w porównaniu z komparatorem w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prąjelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych 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.

Objęcie refundacją <sup>177</sup>Lu-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 46.**

**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
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	TAK, rozdział 10.1
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	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)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Orsz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Orsz 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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	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.		28
Tabela 2.		29
Tabela 3.		29
Tabela 4.		31
Tabela 5.		31
Tabela 6.		32
Tabela 7.		33
Tabela 8.		34
Tabela 9.	Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	40
Tabela 10.	Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	43
Tabela 11.		43
Tabela 12.	Koszty leków w analizowanym wskazaniu (PLN) .....	44

---

Tabela 13. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	45
<b>Tabela 14. Koszt podania leków na cykl w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej .....</b>	<b>46</b>
Tabela 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie .....	46
<b>Tabela 16. Koszty leczenia nudności .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 17. Średni koszt ondansetronu w leczeniu wymiotów w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 18. Koszt leczenia biegunki .....</b>	<b>48</b>
Tabela 19. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych .....	49
Tabela 20. Koszt hospitalizacji związanej z koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych .....	49
Tabela 21. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem leukopenii .....	50
Tabela 22. Koszt leków stosowanych w leczeniu leukopenii.....	51
Tabela 23. Koszt całkowity leczenia leukopenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej .....	51
Tabela 24. Koszt leczenia działań niepożądanych.....	51
<b>Tabela 25. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu (jednorazowo uwzględniony w pierwszym cyklu).....</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 26. Koszt monitorowania (PLN) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 27. Koszt monitorowania uwzględnionych interwencji w cyklu modelu .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 28. Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego .....</b>	<b>54</b>

---



---

<b>Tabela 29. Koszty premedykacji w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....</b>	<b>55</b>
Tabela 30. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu .....	56
Tabela 31. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	57
Tabela 32. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie płatnika publicznego.....	63
Tabela 33. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku .....	65
Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	67
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	69
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego .....	70
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	72
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	74
Tabela 39. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	76
Tabela 40. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	78
Tabela 41. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	81

---

---

Tabela 42. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	90
Tabela 43. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych.....	92
Tabela 44. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	94
Tabela 45. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	95
Tabela 46. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	99

---

## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	26
Rysunek 2.   .....	28
Rysunek 3.   .....	30
Rysunek 4.   .....	36
Rysunek 5.  .....	79
Rysunek 6.   .....	79
Rysunek 7.   .....	82
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	91
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	96

## 20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[Redacted] Lutathera® ( <sup>177</sup> Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny - <i>Analiza kliniczna</i>
Analiza problemu decyzyjnego	[Redacted] Lutathera® ( <sup>177</sup> Lu-DOTATATE) w leczeniu nieoperacyjnych i/lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita w trakcie progresji podczas stosowania analogów somatostatyny - <i>Analiza problemu decyzyjnego</i>
Apteka internetowa Apteline	Strona internetowa apteki internetowej: <a href="https://www.apteline.pl/">https://www.apteline.pl/</a>
Apteka internetowa DOZ	Strona internetowa apteki internetowej: <a href="https://www.doz.pl/">https://www.doz.pl/</a>
Baza Demografia	Główny Urząd Statystyczny, tablice trwania życia, <a href="http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx">http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx</a>
ChPL Accofil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil®
ChPL Binocrit®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®
ChPL Loperamid WZF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF®
ChPL Lutathera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lutathera®
ChPL Ondansetron Bluefish®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ondansetron Bluefish®
ChPL Neupogen®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen®
ChPL Sandostatin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin®
ChPL Sandostatin LAR®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR®
ChPL Somatuline AUTOGEL®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline AUTOGEL®
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.) 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)
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: <a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx</a>
Leeuwenkamp 2020	Leeuwenkamp O, Smith-Palmer J., Ortiz R. i in., <i>Cost-effectiveness of Lutetium [<sup>177</sup>Lu] oxodotreotide versus best supportive care with octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumors in France</i> , J Med Econ. 2020 Dec;23(12):1534-1541
Leppert 2003	Leppert W., Łuczak J., <i>Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej</i> , Współczesna Onkologia 2003, 7(7): s. 504-527

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Medycyna praktyczna	Strona internetowa medycyny praktycznej, dział obejmujący wycenę leków: <a href="https://www.mp.pl/pacjent/leki/">https://www.mp.pl/pacjent/leki/</a>
Medycyna praktyczna – ondansetron	Strona internetowa medycyny praktycznej, opis profesjonalny ondansetronu: <a href="https://www.mp.pl/pacjent/leki/leki/doctor_subst.html?id=632">https://www.mp.pl/pacjent/leki/leki/doctor_subst.html?id=632</a>
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> , Health and Quality of Life Outcomes, 2017
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> , Health technology assessment, 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> , Health Qual Life Outcomes, 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> – <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239</a>
NICE 2018	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Lutetium (177Lu) oxodotreotide for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours, 2018</i>
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 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Potemski 2013	Potemski P., Krzakowski M. (red.), <i>Leczenie wspomagające, Polska Unia Onkologii: 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.
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 „filgrastim (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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Singh 2016	Singh S., Carnaghi C., Buzzoni R. I in., <i>Efficacy and safety of everolimus in advanced, progressive nonfunctional neuroendocrine tumors (NET) of the gastrointestinal (GI) tract and unknown primary: A subgroup analysis of the phase III RADIANT-4 trial</i> , Journal of Clinical Oncology, 2016
Strosberg 2017	Strosberg J. i in., <i>Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors</i> , N Engl J Med 2017; 376(2): 125-135
Strosberg 2018	Strosberg J., Wolin E., Chasen B. I in., <i>Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in the Phase III NETTER-1 Trial</i> , Journal of Clinical Oncology, 2018; 36(25):2578-2584
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
Świerkot 2005	Świerkot J., Nowak B., Szechiński J., <i>Toczeń rumieniowaty układowy a infekcja wirusem HIV</i> , Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2005; 59: 433-440
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
WHO	Strona internetowa Światowej Organizacji Zdrowia, dział dotyczący dawkowania substancji: <a href="https://www.whocc.no/atc_ddd_index/">https://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a>
Wnioskowany program lekowy	Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzącego się ze środkowego odcinka prajelita (midgut)
Wycena aminokwasów	Strona internetowa zawierająca wycenę leków, w których substancją czynną są aminokwasy: <a href="http://dlapacjentow.poradnikzdrowie.pl/leki/">http://dlapacjentow.poradnikzdrowie.pl/leki/</a>
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.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
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 chemioterapia (a)	Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie chemioterapia (b)	Zarządzenie nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
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