

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.0



**AVASTIN® (BEWACYZUMAB) W SKOJARZENIU Z
PAKLITAKSELEM I CISPLATYNĄ LUB Z PAKLITAKSELEM I
TOPOTEKANEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTEK Z
PRZETRWAŁYM, NAWROTOWYM LUB PIERWOTNIE
PRZERZUTOWYM RAKIEM SZYJKI MACICY**



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 20 marca 2020

Analiza została opracowana jako aktualizacja analizy opracowanej dla preparatu Avastin® w przedmiotowym wskazaniu na potrzeby zlecenia 110/2016. Autorami ówczesnej analizy byli: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Roche Polska

ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna.....	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa	16
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	16
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	16
2.7. Efekty zdrowotne.....	17
2.8. Koszty.....	17
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	18
2.10. Dyskontowanie.....	18
2.11. Korekta połowy cyklu	18
2.12. Próg opłacalności.....	19
2.13. Analiza wrażliwości	19
3. DANE ŹRÓDŁOWE	21
3.1. Charakterystyka populacji.....	21
3.2. Efektywność interwencji.....	22
3.2.1. Przeżycie wolne od progresji	22
3.2.2. Całkowite przeżycie	25
3.3. Zdarzenia niepożądane.....	31
3.4. Czas trwania leczenia	32
3.5. Dawkowanie	37
3.6. Użyteczności stanów zdrowia	37
3.6.1. Przeżycie wolne od progresji	45
3.6.2. Progresja.....	47
3.6.3. Podsumowanie	48

3.7. Koszty.....	48
3.7.1. Koszty leków	48
3.7.2. Koszty podania leków	52
3.7.3. Koszty monitorowania pacjentów	54
3.7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	56
4. WYNIKI	66
4.1. Wyniki kliniczne	66
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS	66
4.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS	68
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	70
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości	70
5.2. Wyniki.....	72
5.2.1. Z uwzględnieniem RSS.....	72
5.2.2. Bez uwzględnienia RSS.....	74
5.3. Podsumowanie.....	77
6. WALIDACJA.....	78
6.1. Walidacja wewnętrzna	78
6.2. Walidacja konwergencji.....	78
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	80
8. OGRANICZENIA.....	82
9. DYSKUSJA	83
10. BIBLIOGRAFIA	86
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	91
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	94
ANEKS A.....	97
A.1. Strategie wyszukiwania.....	97
A.1.1. Analizy ekonomiczne	97
A.1.2. Użyteczności.....	101
A.1.3. Mapowanie FACT-G na EQ-5D	102
A.2. Parametry modelu.....	104
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	107
ANEKS B.....	111

B.1. Wyniki deterministyczne dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX.....	111
B.1.1. Wyniki kliniczne.....	111
B.1.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS.....	111
B.1.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS.....	113
B.2. Analiza wrażliwości dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX.....	115
B.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	115
B.2.1. Wyniki.....	117
B.2.2. Podsumowanie.....	125

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności bewacyzumabu (BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg. W ramach CT stosowano paklitaksel (PAX) dodany do cisplatyny (CIS) lub do topotekanu (TOP).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej. W ramach tej analizy został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii bewacyzumabem dodanym do chemioterapii standardowej oraz alternatywnych sposobów leczenia w zaawansowanym raku szyjki macicy.

Populacja docelowa dla bewacyzumabu dodanego do chemioterapii standardowej obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg. Jako komparator dla terapii bewacyzumabem dodanym do chemioterapii standardowej została wybrana chemioterapia w schemacie cisplatyna skojarzona z paklitakselem lub topotekan skojarzony z paklitakselem.

W ramach analizy efektywności klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane GOG-240 porównujące bezpośrednio bewacyzumab dodany do chemioterapii (cisplatyna skojarzona z paklitakselem lub topotekan skojarzony z paklitakselem) z samą chemioterapią. Zgodnie z wynikami tego badania dodanie bewacyzumabu do chemioterapii skutkowało istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS). Ponadto w grupie leczonej bewacyzumabem obserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie w porównaniu z samą chemioterapią. Znamienne statystycznie przewagę schematu skojarzonego z BEV wykazano również w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie. W konsekwencji analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa typu AUC (*area under the curve* – pole pod krzywą przeżycia) zbudowany na potrzeby niniejszej analizy. W modelu tym całkowite przeżycie pacjentek z RSM podzielone jest na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie po progresji (OS). Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu dożywnotnego horyzontu czasowego oraz cyklu o długości 1 tygodnia. W modelu uwzględniono następujące dane kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii pacjentek leczonych i nieleczonych oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku, danych refundacyjnych z komunikatów DGL NFZ oraz odpowiednich

zarządzeń Prezesa NFZ. W modelu uwzględniono dane dotyczące efektywności oraz bezpieczeństwa leczenia z zastosowaniem porównanych interwencji uzyskane na podstawie badania GOG-240 zidentyfikowanego w ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje: oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla uwzględnionych opakowań produktu Avastin®. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5-procentową, a wyniki kliniczne stopą 3,5-procentową. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 147 024 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki

Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi 1,88 QALY dla schematu BEV + CT oraz 1,52 QALY dla schematu CT. Różnica w QALY wynosi 0,36 QALY.

Oszacowana w modelu średnia długość życia wynosi 2,75 LY dla BEV + CT oraz 2,25 LY dla CT. Różnica w długości życia wynosi 0,51 LY.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym BEV + CT a schematem CT wynosi 99,5 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 99,5 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii BEV + CT, zamiast samego schematu CT, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 275,8 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i 275,9 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Uzyskanie dodatkowego LY w przypadku zastosowania terapii BEV + CT, zamiast samego schematu CT, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 196,6 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

■ Wnioski końcowe

Terapia bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią standardową charakteryzuje się znacząco wyższą skutecznością od stosowania samej chemioterapii. Wyższa skuteczność ocenianej terapii przekłada się na wyższe wyniki w zakresie generowanych lat życia oraz lat życia skorygowanych jego jakością.

Jednocześnie wyniki opracowanej analizy wskazują, że terapia bewacyzumabem dodanym do chemioterapii standardowej jest droższa od aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych. [REDACTED]

Wyniki wszystkich jednokierunkowych analiz wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej.

Pacjentki z populacji docelowej charakteryzują się bardzo złym rokowaniem. Leczenie zaawansowanych stadiów RSM ma charakter wyłącznie paliatywny, którego celem jest łagodzenie objawów choroby, a wpływ zastosowanego leczenia na przeżycie jest niewielki. W tej sytuacji wprowadzenie finansowania bewacyzumabu w ramach proponowanego programu lekowego rozszerzyłoby spektrum dostępnych opcji terapeutycznych pacjentkom z zaawansowanym RSM o terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z obecnie stosowanymi interwencjami i jako takie jest wysoce wskazane. Dodatkowo należy wskazać, że biorąc pod uwagę pozytywne opinie AOTMiT dotyczące finansowania leku Avastin w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w ocenianej populacji istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności bewacyzumabu (BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg. W ramach CT stosowano paklitaksel (PAX) dodany do cisplatyny (CIS) lub do topotekanu (TOP).

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

Populacja

Populacja docelowa dla bewacyzumabu dodanego do chemioterapii standardowej obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Interwencja

Bewacyzumab (BEV) dodany do chemioterapii standardowej (CT)

Komparatory

Chemioterapia standardowa (CT) realizowana za pomocą schematów:

- cisplatyna w skojarzeniu z paklitakselem (CIS + PAX),
- topotekan w skojarzeniu z paklitakselem (TOP + PAX).

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności (ICUR),

- inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER/LY),
- ceny progowe wyrażone jako ceny zbytu netto dla uwzględnionych opakowań BEV.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [2], w ramach której poszukiwano badań porównujących terapię bewacyzumabem dodanym do chemioterapii standardowej (CT; cisplatyna + paklitaksel lub topotekan + paklitaksel) z samą chemioterapią standardową (CT).

W wyniku przeszukania odnaleziono jedno badanie randomizowane GOG-240 porównujące bewacyzumab dodany do chemioterapii standardowej z samą chemioterapią stosowaną w tym samym schemacie (BEV + CT vs CT) u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym (stadium IVB) lub nawrotowym rakiem szyjki macicy.

Zgodnie z wynikami badania GOG-240, dodanie BEV do CT skutkowało istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS). Ponadto w grupie BEV + CT obserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie (*relative probability of response*) w porównaniu z samą CT. Znamienne statystycznie przewagę schematu zawierającego BEV wykazano również w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3], analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią. Dodatkowo, zgodnie z §5 ust. 3 Rozporządzenia, „w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt. 2 i 3”.

Dostępne dane kliniczne dostarczają jednak dowody na statystyczną istotność różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy terapią bewacyzumabem dodanym do chemioterapii standardowej a uwzględnionym w analizie komparatorem, dlatego warunek §5 ust. 3 nie jest spełniony.

W konsekwencji analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*) oraz dodatkowo analizy kosztów-efektywności (CEA, *cost-effectiveness analysis*). Wybrana

metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z Rozporządzeniem [3] oraz wytycznymi AOTMiT [4].

Dodatkowo należy podkreślić, że ze względu na odnalezione badanie randomizowane, dowodzące wyższości bewacyzumabu dodanego do chemioterapii standardowej nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [5].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywnym horyzoncie czasowym.

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

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, można wyznaczyć przeżycie skorygowane o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

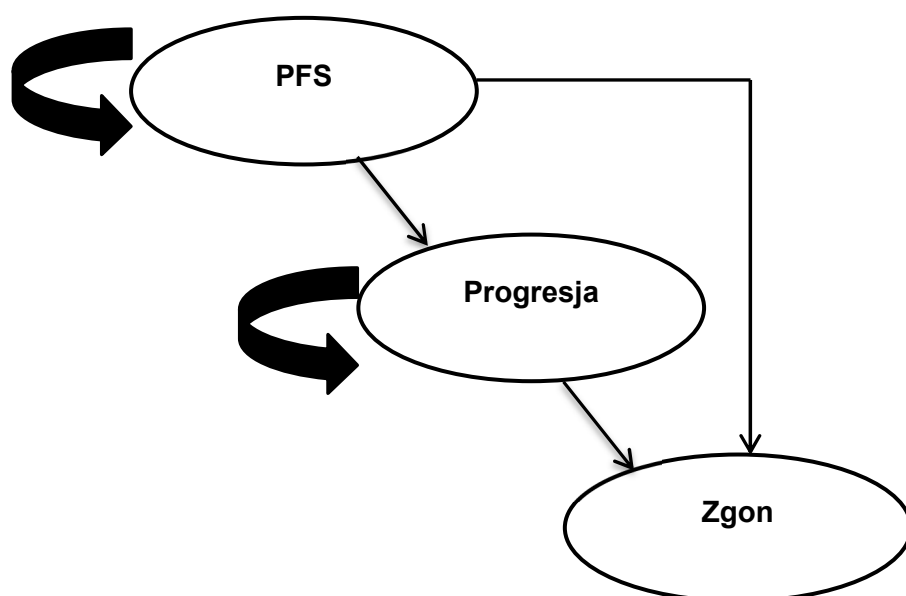
Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa typu AUC (*area under the curve* – pole pod krzywą przeżycia), który został zbudowany na potrzeby niniejszej analizy. W modelu tym całkowite przeżycie podzielone jest na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie po progresji. Tego typu modele są coraz częściej stosowane w onkologii i zostały również zaakceptowane przez NICE. Pacjent rozpoczyna terapię w stanie „PFS” i w każdym cyklu modelu może przejść do stanu „Progresja” lub „Zgon” lub pozostać w stanie „PFS”. Ze stanu „Progresja” pacjent może przejść do stanu „Zgon” lub pozostać w stanie „Progresja”. Gdy pacjent przejdzie do stanu „Zgon”, nie może już zmienić stanu zdrowia. Długość cyklu modelu określono na 1 tydzień.

Strukturę modelu obrazuje poniższy schemat (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu



W modelu tym przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami zdrowia nie są modelowane bezpośrednio. Zamiast tego na podstawie odpowiednich krzywych PFS i OS określono odsetek

pacjentów będących w każdym ze stanów. Odsetek pacjentów z progresją został wyznaczony jako różnica pomiędzy tymi krzywymi.

2.3. Populacja docelowa

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w analizie jest bewacyzumab (preparat Avastin®) dodany do chemioterapii standardowej (CT). W ramach CT, zgodnie z zapisami proponowanego PL, uwzględniono chemioterapie w schematach cisplatyna skojarzona z paklitakselem (CIS + PAX) oraz topotekan skojarzony z paklitakselem (TOP + PAX).

Rozważanymi komparatorami dla terapii bewacyzumabem dodanym do chemoterapii standardowej jest sama chemioterapia standardowa (CT) realizowana za pomocą schematów CIS + PAX lub TOP + PAX.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania bewacyzumabu oraz obowiązujący sposób finansowania pozostałych uwzględnionych interwencji, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Jedynie koszty leczenia działań niepożądanych obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Do modelu zaimplementowano 30-letni horyzont czasowy. Zgodnie z uwzględnionymi danymi dotyczącymi przeżycia całkowitego w populacji docelowej, po takim okresie pozostaje jedynie niewielki odsetek pacjentek żyjących. Przyjęcie 30-letniego horyzontu czasowego odpowiada zatem dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [4], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest uzasadnione.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 15 lat.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji
- przeżycie całkowite,
- czas trwania terapii,
- wystąpienie działań niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, 3.3 i 3.4.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania użyteczności nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W analizie dla stanu zdrowia wolnego od progresji wykorzystano dane dotyczące jakości życia pacjentek z zaawansowanym RSM z badania GOG-240. W związku z powyższym w analizie nie uwzględnione zostały spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych w trakcie terapii porównanymi interwencjami, których częstość w analizowanej populacji chorych określono na podstawie wyników tego badania. Potencjalny wpływ tych zdarzeń na jakość życia pacjentów został już uwzględniony w zastosowanej w modelu użyteczności stanu zdrowia wolnego od progresji [6]. Spadek użyteczności po progresji przyjęto zgodnie z danymi dla raka jajnika oraz raka piersi (rozd. 3.6, A.1.2).

2.8. Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,

- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W analizie nie zostały uwzględnione koszty kolejnych linii leczenia RSM. Zgodnie z danymi z badania GOG-240 jedynie u części pacjentów po przerwaniu leczenia BEV + CT lub CT stosowano aktywne leczenie przeciwnowotworowe, przede wszystkim oparte na lekach uwzględnionych w analizie. Ponadto odsetek pacjentów poddanych kolejnej linii leczenia w badaniu w ramieniu komparatora był wyższy niż w ramieniu BEV + CT. W związku z powyższym i dla uproszczenia obliczeń w analizie pominięto tę kategorię kosztową.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3, 4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu została uwzględniona korekta połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 147 024 zł [7].

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

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości

W jedno- i wielokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyk początkowych pacjentek,
- wyboru rozkładu do modelowania całkowitego przeżycia pacjentek,
- sposobu ekstrapolacji długoterminowych danych dotyczących przeżycia pacjentek,
- wyboru rozkładu do modelowania przeżycia wolnego od progresji,
- wyboru rozkładu do modelowania czasu trwania leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- spadku użyteczności po progresji choroby,
- kosztów monitorowania pacjentek leczonych chemioterapią.

Opis scenariuszy rozważanych w analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami.

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

- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów dla krzywych określających przeżycie wolne od progresji i przeżycie po progresji przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny [8].

Ze względu na obszerność wymaganych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości nie zostały one zaprezentowane w niniejszym dokumencie. Wyniki te przedstawiono na arkuszu „Default PSA Results” modelu dołączonego do niniejszej analizy.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Jako charakterystyki początkowe pacjentek w modelu określone są: wiek, masa ciała, wzrost i powierzchnia ciała (BSA) pacjentek. Nie odnaleziono odpowiednich danych dotyczących polskiej populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy. Określono natomiast średnią masę ciała oraz wzrost dorosłych kobiet w Polsce na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2009 i 2014 roku [9, 10]. W poniższej tabeli (Tabela 1) zestawiono dane z badania GOG-240 oraz z raportów GUS.

Tabela 1.
Charakterystyka pacjentek w badaniu GOG-240 oraz charakterystyka ogólna kobiet w Polsce (dane GUS)

Parametr	Źródło danych	
	GOG-240	GUS
Średni wiek [lata]	48,25	-
Średnia masa ciała [kg]	75,46	67,13
Średni wzrost [cm]	162,39	164,15
BSA [m ²]	1,81 ^a	1,73 ^a

a) na podstawie średniej masy ciała i średniego wzrostu z wykorzystaniem wzoru Dubois'ów [11].

W niniejszej analizie wykorzystano średni wiek pacjentek z badania GOG-240 oraz dane dotyczące masy ciała i wzrostu dorosłych Polek z raportów GUS, a BSA odpowiednio wyznaczono na podstawie uwzględnionych danych. Poniżej (Tabela 2) zestawiono dane przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 2.
Charakterystyka pacjentek wykorzystana w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	48,25	GOG-240
Średnia masa ciała [kg]	67,13	GUS
Średni wzrost [cm]	164,15	GUS
BSA [m ²]	1,73	Na podstawie średniej masy ciała i średniego wzrostu z wykorzystaniem wzoru Dubois'ów [11]

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność interwencji w analizie została określona zgodnie z analizą kliniczną na podstawie wyników badania GOG-240.

Badanie GOG-240 było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III razy, przeprowadzonym metodą otwartej próby przez National Cancer Institute (NCI), które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chemioterapii standardowej w połączeniu z bewacyzumabem w porównaniu do samej chemioterapii standardowej u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym (stadium IVB) lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Dodatkowo w badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu niezawierającego cisplatyny (topotekan w skojarzeniu z paklitakselem) w porównaniu ze schematem zawierającym cisplatynę (cisplatyna w skojarzeniu z paklitakselem) [2].

Szczegółowa charakterystyka badania została opisana w analizie efektywności klinicznej [2].

Dla badania GOG-240 przeprowadzono 3 analizy danych, w tym dwie analizy cząstkowe z datą odcięcia danych przypadającą na luty 2012 roku po 174 zgonach (mediana okresu obserwacji: 12,5 mies.) i na grudzień 2012 r. po 271 zgonach (mediana okresu obserwacji: 20,8 mies.) oraz analizę finalną przypadającą na marzec 2014 roku po 348 zgonach (mediana okresu obserwacji: 37,5 mies.) [2]. W oryginalnym modelu uwzględniono wyniki II analizy cząstkowej z badania w zakresie skuteczności poszczególnych schematów rozważanych w analizie: BEV + CIS + PAX, BEV+TOP + PAX, CIS + PAX oraz TOP + PAX. W ramach opracowanej aktualizacji analizy ekonomicznej wyniki dla porównania schematów BEV + CT vs CT wyznaczono poprzez uśrednienie wyników uzyskanych dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX i BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX przy uwzględnieniu liczebności grup pacjentów stosujących te schematy w badaniu GOG-240. W ramach aktualizacji analizy ekonomicznej rozważono także wyniki analizy finalnej z badania GOG-240.

Szczegółowe omówienie poszczególnych zestawów danych przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

3.2.1. Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji (PFS) jest modelowane za pomocą krzywych z badania GOG-240. Wykorzystywane jest ono w modelu do określenia odsetka pacjentek pozostających w stanie zdrowia „PFS” w kolejnych cyklach. Pacjentka pozostaje w stanie zdrowia „PFS” do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

W modelu prawdopodobieństwo pozostania w stanie „PFS” może być określone za pomocą krzywej Kaplana-Meiera opisującej prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji na podstawie danych uzyskanych z badania GOG-240 lub parametrycznej funkcji, która została dopasowana do tych danych. Model umożliwia również wybór krzywej Kaplana-Meiera z ogonem określonym za pomocą funkcji parametrycznej.

Ekstrapolacji poza kliniczny okres obserwacji dokonano poprzez dopasowanie parametru rozkładu do obserwowanych krzywych PFS z badania GOG-240. Zgodnie z podejściem akceptowanym wcześniej przez AOTMiT i NICE [12], krzywe PFS dla chemioterapii opartej na paklitakselu i cisplatynie w skojarzeniu z bewacyzumabem i samej chemioterapii opartej na paklitakselu i cisplatynie były ekstrapolowane przy założeniu, że mają taki sam rozkład i parametr kształtu. Podobnie krzywe PFS dla chemioterapii oparta na paklitakselu i topotekanie w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz chemioterapii opartej na paklitakselu i topotekanie były ekstrapolowane przy założeniu, że mają taki sam rozkład i parametr kształtu.

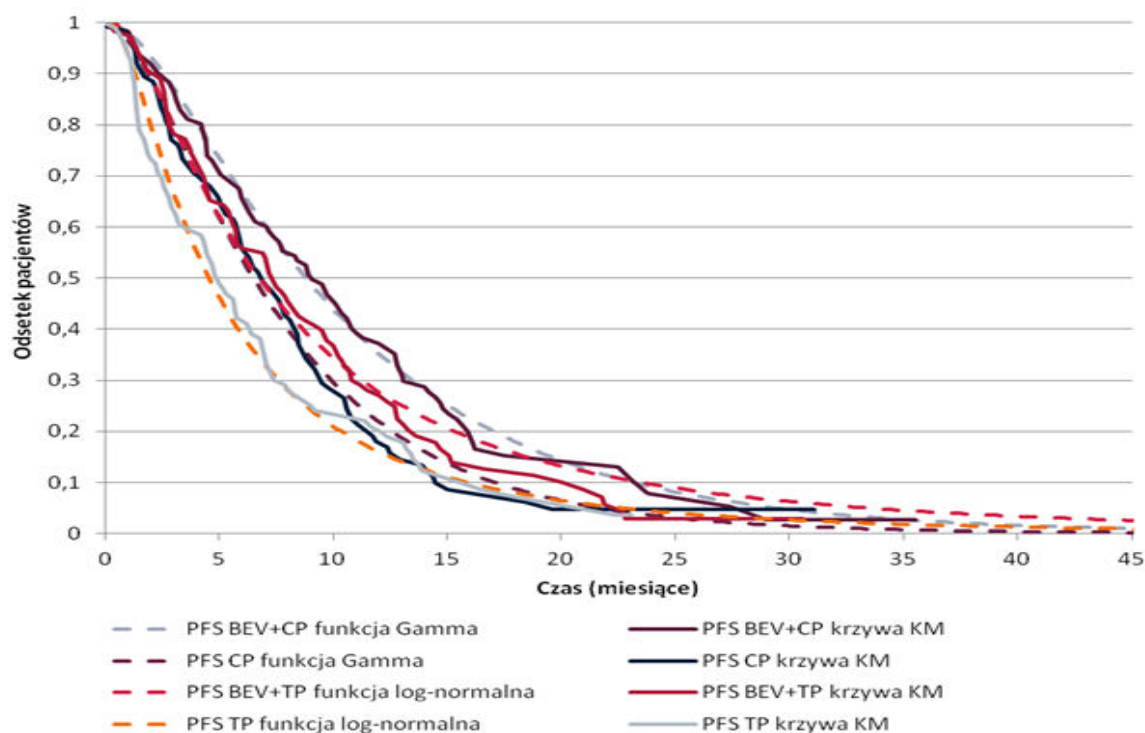
Funkcje parametryczne zostały ocenione pod kątem dopasowania z wykorzystaniem Kryterium Informacyjnego Akaike (AIC), Bayesowskiego Kryterium Informacyjnego (BIC), graficznej oceny każdej z funkcji parametrycznych oraz wiedzy o oczekiwanym wyniku ekstrapolacji czasów wolnych od progresji. Niskie wartości AIC i BIC wskazują na lepsze dopasowanie funkcji parametrycznej do danych rzeczywistych. Ocenie poddano funkcje: wykładniczą, gamma, log-logistyczną, log-normalną, Weibulla oraz Gomperta. W poniższej tabeli (Tabela 3) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z tych funkcji parametrycznych.

Tabela 3.
Ocena dopasowania funkcji parametrycznych - PFS

Funkcja	CIS + PAX +/- BEV		TOP + PAX +/- BEV	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	568,17	578,42	599,15	609,33
Wykładnicza	591,30	598,13	607,79	614,58
Log-logistyczna	565,86	576,10	594,29	604,47
Log-normalna	571,79	582,04	590,84	601,03
Gamma	564,40	578,07	591,12	604,70
Gomperta	584,61	594,86	606,63	616,81

Bazując na ocenie graficznej i wyżej wymienionych kryteriach informacyjnych, zdecydowano się na wykorzystanie estymacji PFS za pomocą funkcji parametrycznej gamma w przypadku leczenia paklitakselem w skojarzeniu z cisplatyną oraz funkcji log-normalnej w przypadku leczenia paklitakselem w skojarzeniu z topotekaniem (Wykres 1).

Wykres 1.
Czas wolny od progresji – porównanie rozkładów parametrycznych wykorzystanych w modelu z krzywymi Kaplana-Meiera z badania GOG-240

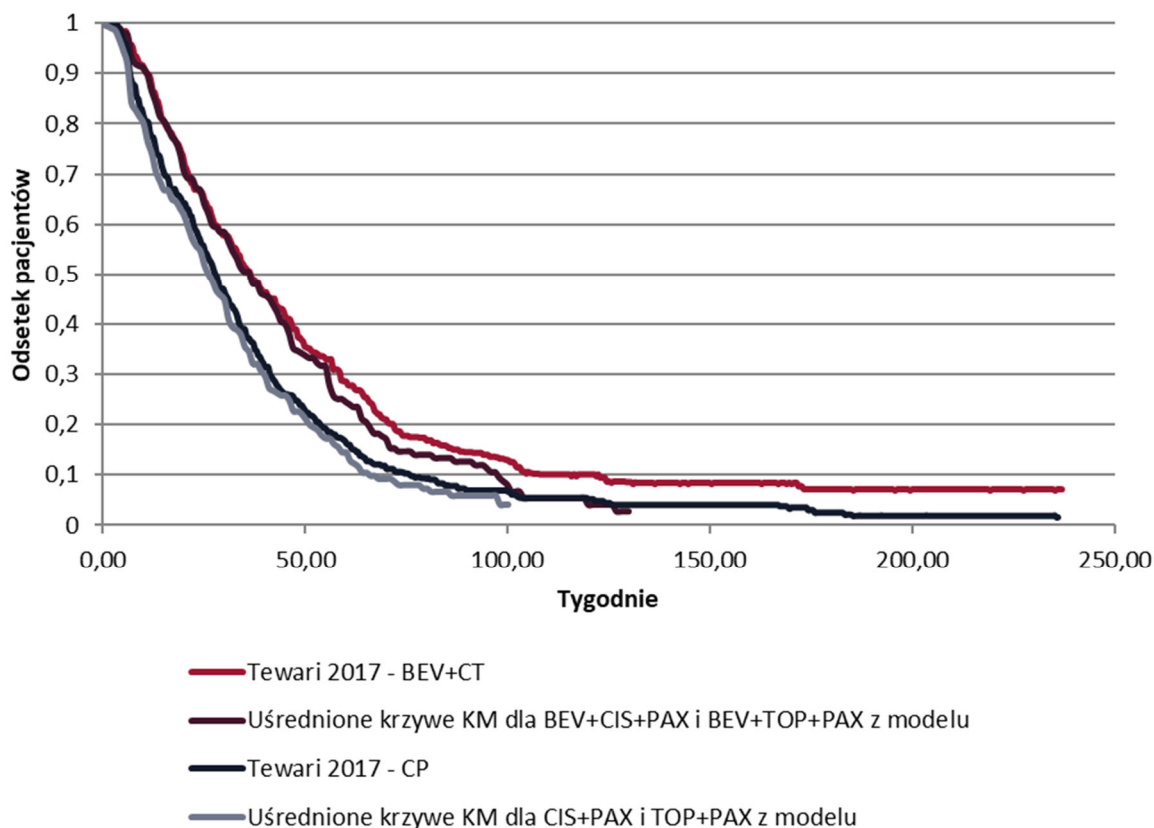


CP – CIS + PAX, TP – TOP + PAX

Z uwagi na niewielką zmienność estymacji PFS za pomocą uwzględnionych funkcji parametrycznych dla każdej z rozważanych interwencji w analizie wrażliwości wykorzystano estymacje PFS za pomocą minimalnych i maksymalnych wartości przypisanych im funkcji.

Wyniki w zakresie PFS zaczerpnięte z analizy finalnej badania GOG-240 (raportowane w pracy Tewari 2017 [13]) nieznacznie różnią się od uwzględnionych w oryginalnym modelu. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera z pracy Tewari 2017 oraz skumulowanych krzywych Kaplana-Meiera dla schematów BEV + CT i CT z oryginalnego modelu dla obydwu ramion wskazują na wyższe wartości krzywych w analizie finalnej, przy czym różnica między krzywymi w II analizie cząstkowej i analizie finalnej jest większa dla ramienia BEV + CT. Jednocześnie wartości HR dla porównania BEV + CT vs CT podane w obydwu analizach są niemal jednakowe. W związku z tym w zaktualizowanej analizie uwzględniono dane użyte w oryginalnym modelu, co jest założeniem konserwatywnym.

Wykres 2.
Porównanie krzywych PFS z pracy Tewari 2017 oraz uśrednionych krzywej Kaplana-Meiera dla PFS z oryginalnego modelu



3.2.2. Całkowite przeżycie

Prawdopodobieństwo przeżycia, podobnie jak w oryginalnym modelu, określono na podstawie krzywej Kaplana-Meiera dla OS uzyskanej w ramach analizy finalnej wyników badania GOG-240 (data odcięcia przypadającą na marzec 2014 r.). Z uwagi na ograniczony okres obserwacji w badaniu (4 lata) dokonano ekstrapolacji tej krzywej za pomocą dopasowanej do niej funkcji parametrycznej.

Ekstrapolacji poza kliniczny okres obserwacji dokonano poprzez dopasowanie parametru rozkładu do obserwowanych krzywych OS z badania GOG-240. Zgodnie z podejściem akceptowanym wcześniej przez AOTMiT i NICE [12], krzywe OS dla chemioterapii opartej na paklitakselu i cisplatynie w skojarzeniu z bewacyzumabem i samej chemioterapii opartej na paklitakselu i cisplatynie były ekstrapolowane przy założeniu, że mają taki sam rozkład i parametr kształtu. Podobnie krzywe OS dla chemioterapii opartej na paklitakselu i topotekanie w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz chemioterapii opartej na paklitakselu i topotekanie były ekstrapolowane przy założeniu, że mają taki sam rozkład i parametr kształtu.

Funkcje parametryczne zostały ocenione pod kątem dopasowania z wykorzystaniem Kryterium Informacyjnego Akaike (AIC), Bayesowskiego Kryterium Informacyjnego (BIC), graficznej oceny każdej z funkcji parametrycznych oraz wiedzy o oczekiwanej ekstrapolacji krzywych OS. Niskie

wartości AIC i BIC wskazują na lepsze dopasowanie funkcji parametrycznej do danych rzeczywistych. Ocenie poddano funkcje: wykładniczą, gamma, log-logistyczną, log-normalną, Weibulla oraz Gompertza. W poniższej tabeli (Tabela 4) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

Tabela 4.
Ocena dopasowania funkcji parametrycznych - OS

Funkcja rozkładu	CIS + PAX +/- BEV		TOP + PAX +/- BEV	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	606,68	616,98	619,95	630,14
Wykładnicza	615,16	622,03	622,86	629,65
Log-logistyczna	599,69	609,99	609,12	619,31
Log-normalna	597,72	608,02	618,26	628,46
Gamma	599,13	612,86	614,97	628,56
Gompertza	614,64	924,95	624,79	634,99

Wykorzystując ocenę graficzną oraz powyższe kryteria, wybrano funkcję log-normalną do ekstrapolacji krzywych OS w przypadku leczenia cisplatyną w skojarzeniu z paklitakselem, natomiast w przypadku topotekanu w skojarzeniu z paklitakselem wybrano funkcję log-logistyczną.

Ekstrapolowane dane z badania GOG-240 przewidują 5-letnie przeżycie na poziomie 5%, niezależnie od zastosowanego leczenia. Jest to stosunkowo niska wartość w porównaniu z innymi dostępnymi danymi rzeczywistymi:

Baza SEER [14] raportuje 5-letnie przeżycie na poziomie 16-17% dla chorych z odległymi przerzutami w momencie diagnozy. Dodatkowo, według powyższej bazy, przeżywalność pacjentek zwiększa się z czasem – czyli pacjentki, które przeżyły pierwsze 2 lata, mają większe szanse na przeżycie kolejnych lat.

W badaniu Davy 2003 [15] 5-letnie przeżycie wynosiło 12%. Dane pokazują również, że ryzyko zgonu jest wysokie przez pierwsze dwa lata od momentu uzyskania diagnozy (77% chorych zmarło), a następnie zmniejsza się (50% pacjentek nadal żyjących zmarło w ciągu następnych 3 lat), co jest zgodne z danymi z bazy SEER.

Stadium IV raka szyjki macicy związane jest z wysokim ryzykiem zgonu w pierwszych miesiącach od rozpoznania, jednak śmiertelność zmniejsza się z czasem:

- zgodnie z danymi bazy SEER, 5-letnie przeżycie warunkowe pacjentek z rakiem zaawansowanym w trzecim roku po diagnozie jest ponad 3-krotnie wyższe niż przeżycie określone w momencie diagnozy (Tabela 5).
- dane australijskie (Davy 2003) pokazują, że 75% pacjentek umiera w ciągu 3 lat, jednak osoby, które przeżyły, żyją przez długi okres (Tabela 6).

Tabela 5.
5-letnie przeżycie pacjentek z rakiem szyjki macicy według bazy SEER

Stadium raka w momencie diagnozy	Czas przeżycia od diagnozy [lata]	Odsetek pacjentek przeżywających kolejne 5 lat
Miejscowe	0 (diagnoza)	91,3%
	1	92,1%
	3	94,7%
Regionalne	0 (diagnoza)	57,2%
	1	63,4%
	3	80,3%
Uogólnione	0 (diagnoza)	16,7%
	1	31,9%
	3	64,0%
Nieznane	0 (diagnoza)	56,2%
	1	71,0%
	3	82,2%

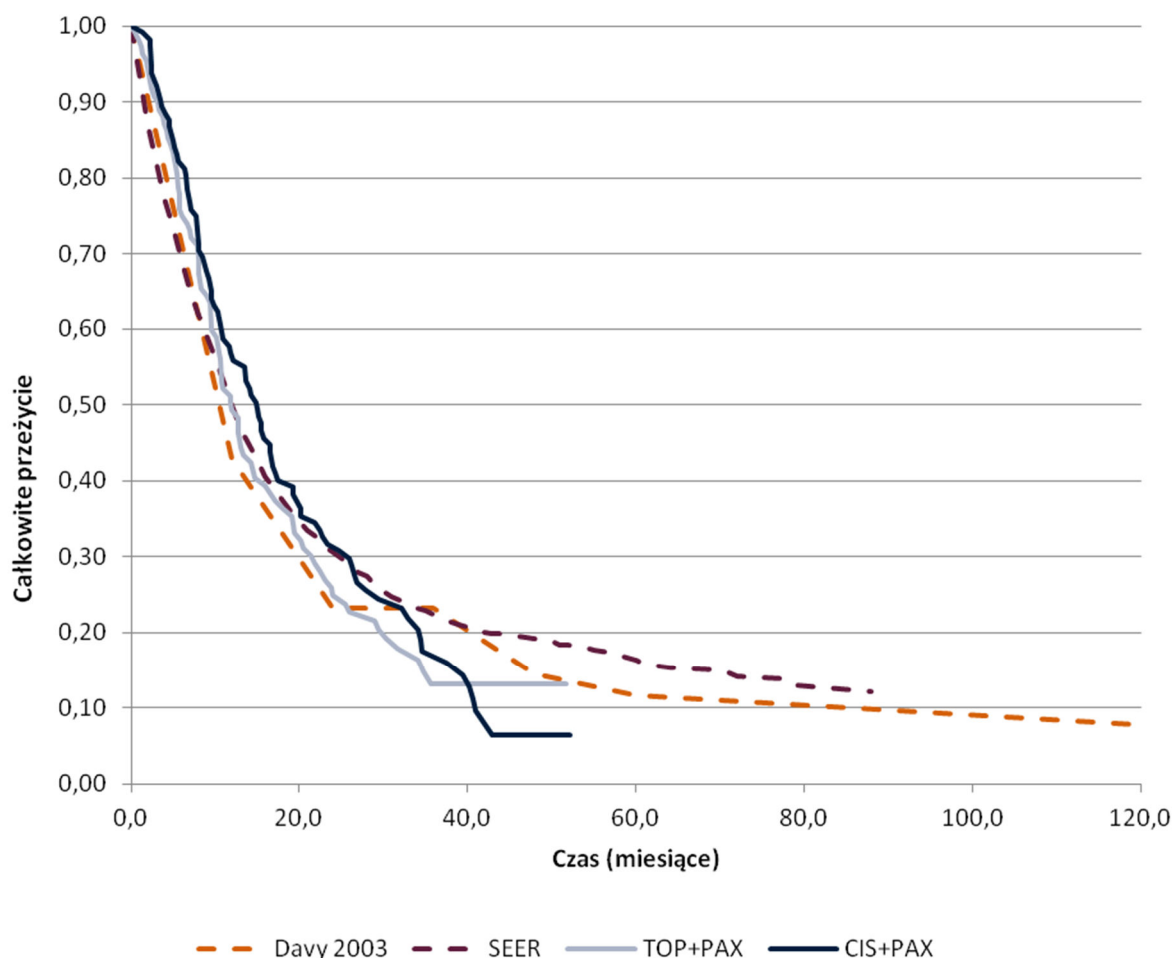
Tabela 6.
Długoterminowe przeżycie pacjentek w stadium IV RSM z badania Davy 2003

Czas w miesiącach	Prawdopodobieństwo przeżycia
0	100%
12	42,9%
24	23,2%
36	23,2%
48	14,5%
60	11,6%
120	7,7%

Dane z badania GOG-240 oparte są na krótkim horyzoncie czasowym (maksymalnie 4 lata). W związku z tym wyznaczony na ich podstawie współczynnik śmiertelności uwzględnia tylko wysokie ryzyko śmierci na początku choroby, nie uwzględnia natomiast lub uwzględnia jedynie częściowo niższe ryzyko w następnych latach.

Zagregowane dane dotyczące przeżycia z badania Davy 2003 oraz z badania SEER zestawiono z danymi z badania GOG-240 (Wykres 3). Nie zaobserwowano między nimi znacznej różnicy w ciągu pierwszych 24 miesięcy. Od 24. miesiąca u pacjentek w badaniu GOG-240 występuje wyższe ryzyko zgonu niż w badaniu Davy 2003 oraz bazie SEER.

Wykres 3.
Porównanie dotyczące OS z badania GOG-240, badania Davy 2003 i bazy SEER



W celu bardziej prawidłowego odzwierciedlenia rzeczywistego przeżycia chorych, przez pierwsze 37,5 miesiąca horyzontu czasowego analizy (odpowiadające medianie okresu obserwacji badania GOG-240) przyjęto przeżycie pacjentek zgodne z badaniem GOG-240, a w kolejnych miesiącach skorygowano je przy uwzględnieniu danych z bazy SEER oraz badania Davy 2003.

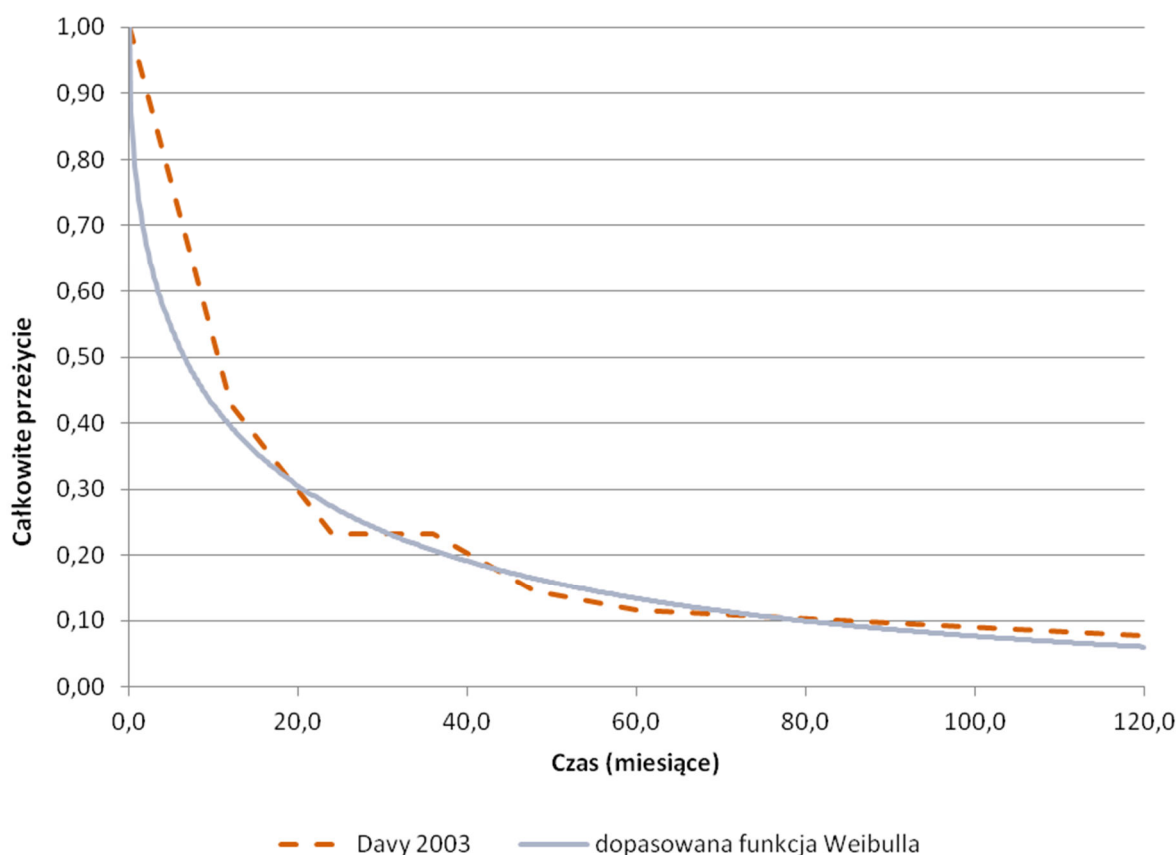
Badanie Davy 2003

W badaniu Davy 2003 [15] zostały podsumowane dane na temat raka szyjki macicy zdiagnozowanego w latach 1984–2000. Dane pochodzą z rejestru onkologii ginekologicznej szpitali Uniwersytetu w Adelaide (Australia). Badanie raportuje przeżycie w 15-letnim horyzoncie czasowym w zależności od wieku pacjenta w momencie diagnozy, roku diagnozy, stadium i stopnia zaawansowania choroby w momencie diagnozy oraz przebiegu leczenia podstawowego. Wśród 747 pacjentek włączonych do badania u 51 rozpoznano raka szyjki macicy w stadium IV. Ze względu na ograniczoną ilość danych

przedstawionych w publikacji, nie było możliwe porównanie populacji z badania GOG-240 z 51 pacjentkami z badania Davy 2003.

Aby uwzględnić dane z badania Davy 2003, w modelu wykorzystano rozkład Weibulla. Pomimo dużej rozbieżności w ciągu pierwszych 20 miesięcy, po tym okresie dopasowanie funkcji do danych jest już znacznie lepsze (Wykres 4). Ponieważ w modelu przyjęto, że alternatywne dane dla całkowitego przeżycia z badania GOG-240 są stosowane dopiero od 37,5 miesiąca (mediana okresu obserwacji badania GOG-240), różnica dla pierwszych 20 miesięcy nie jest istotna.

Wykres 4.
Krzywa OS z badania Davy 2003 i dopasowany do danych rozkład Weibulla

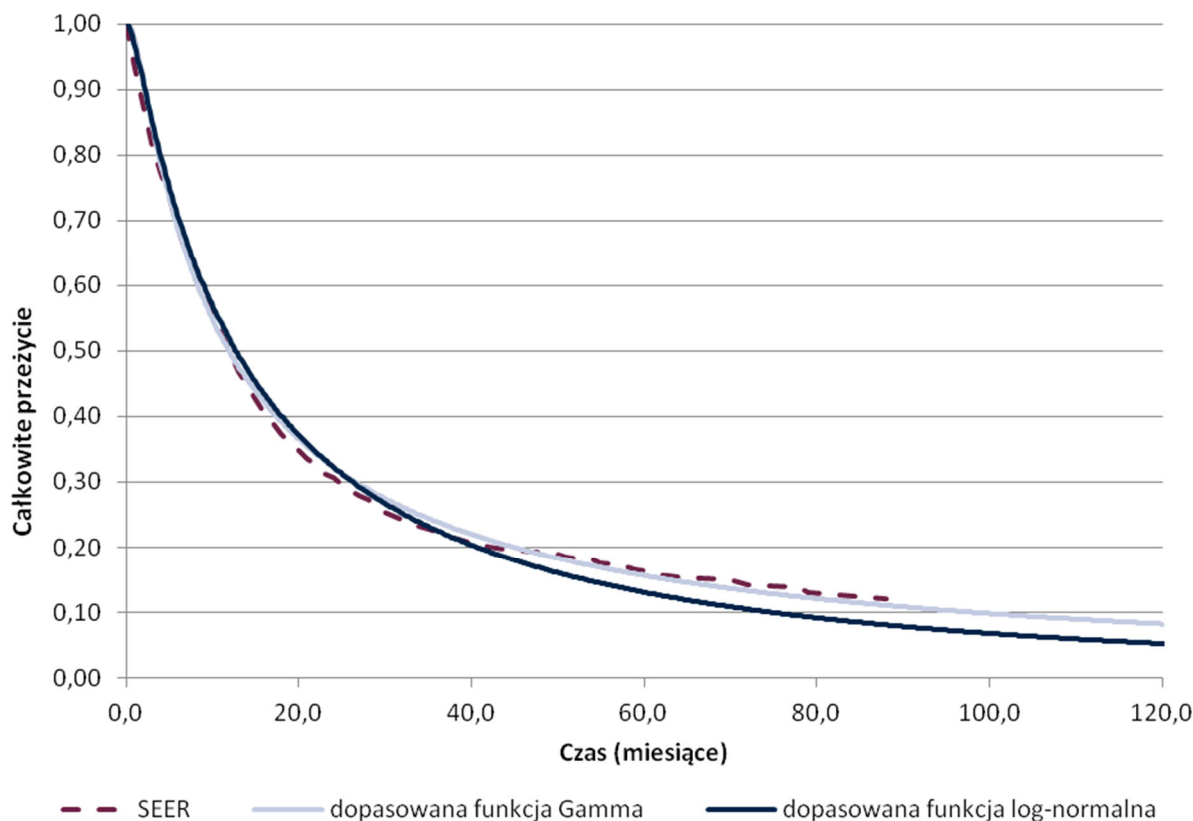


Baza SEER

Baza SEER (*The Surveillance, Epidemiology and End Results*) jest autorytatywnym źródłem informacji na temat zachorowalności i przeżywalności wśród pacjentek chorujących na różne typy raka w USA. Obecnie SEER zbiera i publikuje informacje dotyczące występowania raka i dane dotyczące przeżycia z rejestrów nowotworów obejmujących około 28% populacji USA. Zawiera informacje m.in. na temat danych demograficznych, umiejscowienia guza pierwotnego oraz morfologii guza. W danych SEER znajdują się również informacje o stadium zaawansowania w momencie diagnozy.

Na podstawie kryteriów AIC i BIC wybrano dwie najlepiej dopasowane do danych SEER funkcje – gamma i log-normalną (Wykres 5).

Wykres 5.
Całkowite przeżycie zgodne z bazą SEER wraz z dopasowanymi rozkładami



W modelu istnieje możliwość wyboru sposobu modelowania całkowitego przeżycia pacjentów:

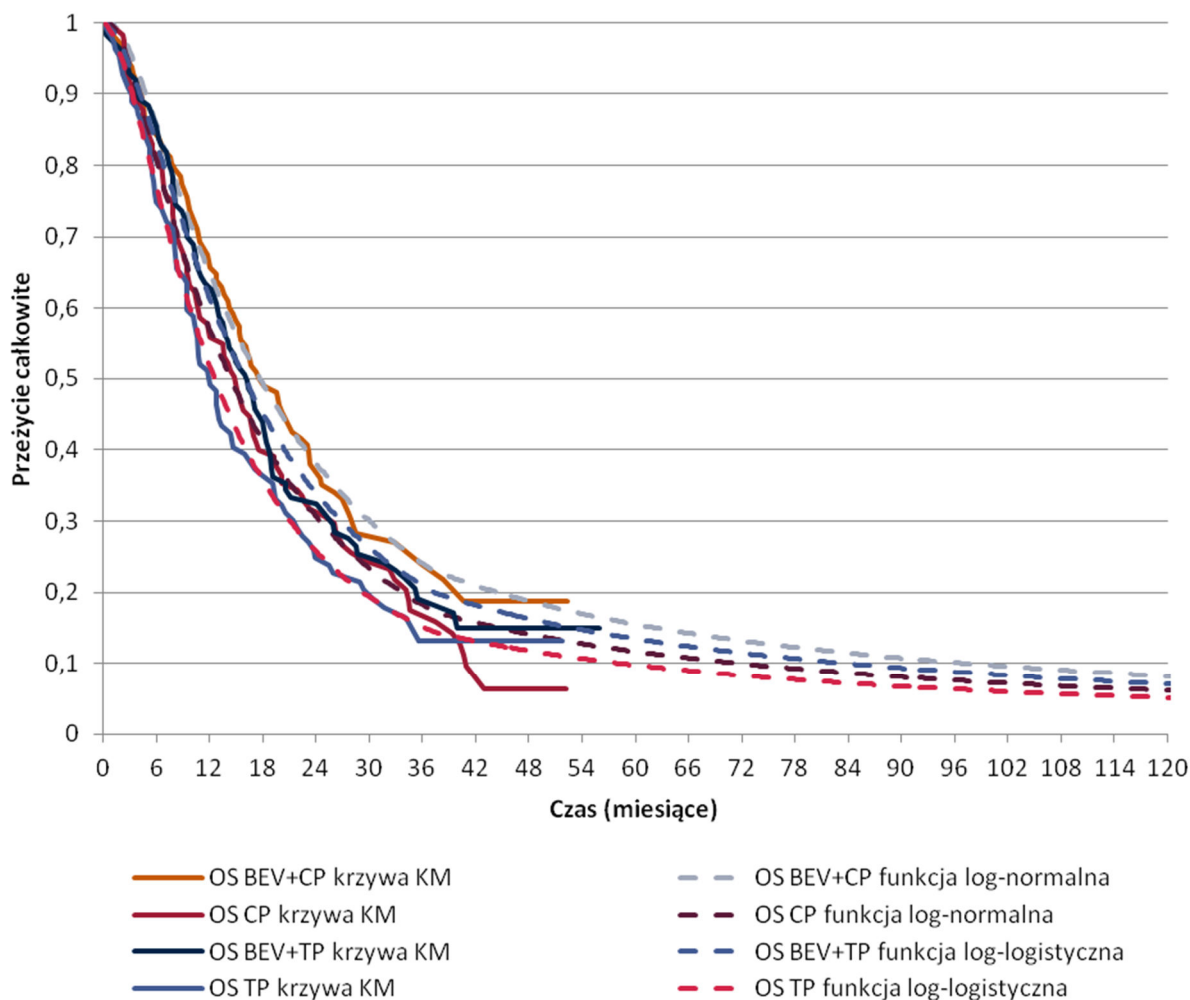
- na podstawie krzywej Kaplana-Meiera z badania GOG-0240 lub dopasowanej do niej funkcji parametrycznej z uwzględnieniem danych z publikacji bazy SEER (rozkład gamma lub log-normalny od określonego przez użytkownika punktu czasowego),
- na podstawie krzywej Kaplana-Meiera z badania GOG-0240 lub dopasowanej do niej funkcji parametrycznej z uwzględnieniem danych z publikacji Davy 2003 (rozkład Weibulla od określonego przez użytkownika punktu czasowego);
- za pomocą krzywej Kaplana-Meiera z badania GOG-0240 lub funkcji parametrycznej dopasowanej do danych z badania GOG-240 i prognozującej OS poza okres obserwacji badania.

W analizie podstawowej uwzględniono funkcje log-normalne dla terapii zawierających cisplatynę oraz funkcje log-logistyczne dla terapii zawierających topotekan dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania GOG-240 z ogonami określonymi na podstawie danych z bazy SEER z wykorzystaniem funkcji gamma ze względu na najlepsze dopasowanie do danych. Jako punkt zmiany krzywych

przyjęto medianę okresu obserwacji z badania GOG-240 (37,5 miesiąca). Zastosowane krzywe przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 6).

Wykres 6.

Przeżycie całkowite – porównanie krzywych parametrycznych z dopasowanymi ogonami z bazy SEER wykorzystanych w modelu z krzywymi Kaplana-Meiera z badania GOG-240



CP – CIS + PAX, TP – TOP + PAX

3.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane w badaniu GOG-240 oceniano wg klasyfikacji NCI CTC (NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W analizie uwzględniono tylko zdarzenia o potencjalnym związku z terapią bewacyzumabem, dla których różnica w występowaniu pomiędzy schematami z bewacyzumabem i bez bewacyzumabu była istotna statystycznie. Na podstawie analizy efektywności klinicznej [2], wybrano następujące zdarzenia niepożądane spełniające te kryteria:

- przetoka żołądkowo-jelitowa w stopniu 2 i 3 według NCI CTC,
- przetoka moczowo-płciowa w stopniu 2 według NCI CTC,
- nadciśnienie tętnicze w stopniu ≥ 2 . według NCI CTC,
- neutropenia w stopniu ≥ 4 . według NCI CTC oraz

- powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu ≥ 3 . według NCI CTC.

Częstość uwzględnionych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7). W modelu częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych jest wprowadzona osobno dla chemioterapii zawierającej cisplatinę, a osobno dla chemioterapii zawierającej topotekan. Jednak ze względu na sposób prezentowania danych w badaniu GOG-240 przyjęto, że częstość ta jest taka sama w obu schematach chemioterapii.

Tabela 7.
Częstość występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Stopień ^a	n/N (%)		RR [CI95%]	p
		CT + BEV	CT		
Przetoka żołądkowo-jelitowa	2	11/220 (5,0)	1/220 (0,5)	11,00 [1,43; 84,48]	0,006
Przetoka żołądkowo-jelitowa	3	7/220 (3,2)	0/220 (0)	15,00 [0,86; 261,04]	0,02
Przetoka moczowo-płciowa	2	8/220 (3,6)	1/220 (0,5)	8,00 [1,01; 63,43]	0,04
Nadciśnienie tętnicze	≥ 2	55/220 (25,0)	4/220 (1,8)	13,75 [5,07; 37,29]	0,001
Neutropenia	≥ 4	80/220 (36,4)	58/220 (26,4)	1,37 [1,04; 1,83]	0,03
Powikłania zatorowo-zakrzepowe	≥ 3	18/220 (8,2)	4/220 (1,8)	4,50 [1,55; 13,08]	0,004

a) wg NCI CTC

Do modelu wprowadzono skumulowano dane dla przetoki żołądkowo-jelitowej w stopniu 2 i 3. Ostateczne częstości występowania działań niepożądanych uwzględnione w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Częstość uwzględnionych działań niepożądanych – odsetki uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Stopień ^a	CT + BEV	CT
Przetoka żołądkowo-jelitowa	2-3	8,2%	0,5%
Przetoka moczowo-płciowa	2	3,6%	0,5%
Nadciśnienie tętnicze	≥ 2	25,0%	1,8%
Neutropenia	≥ 4	36,4%	26,4%
Powikłania zatorowo-zakrzepowe	≥ 3	8,2%	1,8%

a) wg NCI CTC

3.4. Czas trwania leczenia

W modelu czas trwania leczenia został określony poprzez wykorzystanie rzeczywistego czasu trwania leczenia, jaki został raportowany w badaniu GOG-240 przy pomocy krzywych czasu do przerwania terapii (*Time to off treatment*, TTOT). Czas ten jest obliczany jako długość okresu między otrzymaniem pierwszej i ostatniej dawki terapii. W przypadku schematów zawierających bewacyzumab krzywe TTOT w badaniu zostały określone osobno dla bewacyzumabu oraz dla

chemioterapii (w protokole badania i proponowanym programie lekowym możliwe jest przerwanie stosowania jednego z leków w terapii skojarzonej i kontynuowanie stosowania pozostałych leków).

W badaniu GOG-240 czas trwania leczenia był krótszy niż czas przeżycia wolny od progresji dla każdej z rozważanych interwencji. Przyczyny przerywania leczenia (inne niż progresja choroby) dotyczyły głównie zdarzeń niepożądanych i powikłań (Tabela 9).

Tabela 9.
Przyczyny przerywania leczenia w badaniu GOG-240

Przyczyna przerywania leczenia	Liczba przypadków (%)	
	CT (n=225)	BEV + CT (n=227)
Zdarzenia niepożądane/ efekty uboczne/ komplikacje	38 (16,9%)	58 (25,6%)
Zgon w czasie badania	5 (2,2%)	6 (2,6%)
Progresja choroby w czasie aktywnego leczenia	116 (51,6%)	87 (38,3%)
Inne	24 (10,7%)	25 (11,0%)
Przerwanie z powodu innej skomplikowanej choroby	2 (0,9%)	4 (1,8%)
Rezygnacja pacjenta/ odmowa dalszego leczenia z innych powodów niż toksyczność	32 (14,2%)	26 (11,5%)

Zgodnie z proponowanym programem lekowym leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy, pacjentki będą wyłączone z programu w przypadku:

- progresji choroby w czasie leczenia,
- wystąpienia objawów nadwrażliwości na bewacyzumab,
- wystąpienia zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie,
- utrzymującego się pogorszenia sprawności ogólnej,
- wycofania zgody na udział w programie [16].

Kryteria wykluczenia z programu pokrywają się w większości z przyczynami przerywania leczenia w badaniu GOG-240, dlatego w analizie przyjęto długość terapii zgodną z rzeczywistą długością leczenia w badaniu.

Z uwagi na ograniczony okres obserwacji w badaniu (4 lata) dokonano ekstrapolacji tej krzywej za pomocą dopasowanej do niej funkcji parametrycznej.

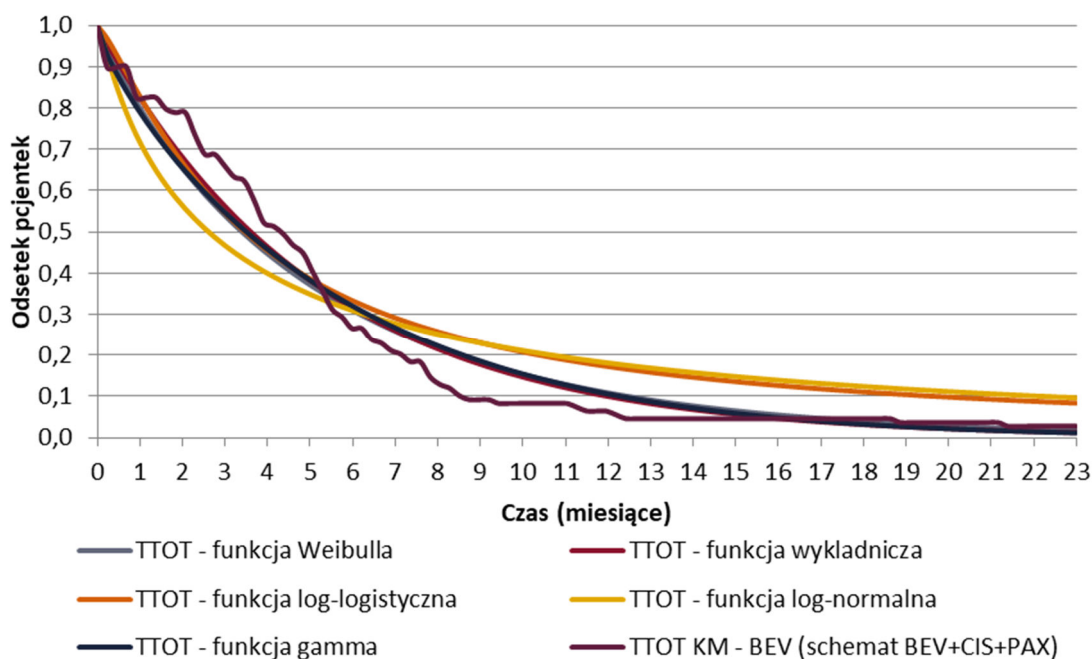
Funkcje parametryczne zostały ocenione pod kątem dopasowania z wykorzystaniem Kryterium Informacyjnego Akaike (AIC), Bayesowskiego Kryterium Informacyjnego (BIC), graficznej oceny każdej z funkcji parametrycznych oraz wiedzy o oczekiwanej ekstrapolacji krzywych OS. Niskie wartości AIC i BIC wskazują na lepsze dopasowanie funkcji parametrycznej do danych rzeczywistych.

Ocenie poddano funkcje: wykładniczą, gamma, log-logistyczną, log-normalną, Weibulla oraz Gompertza.

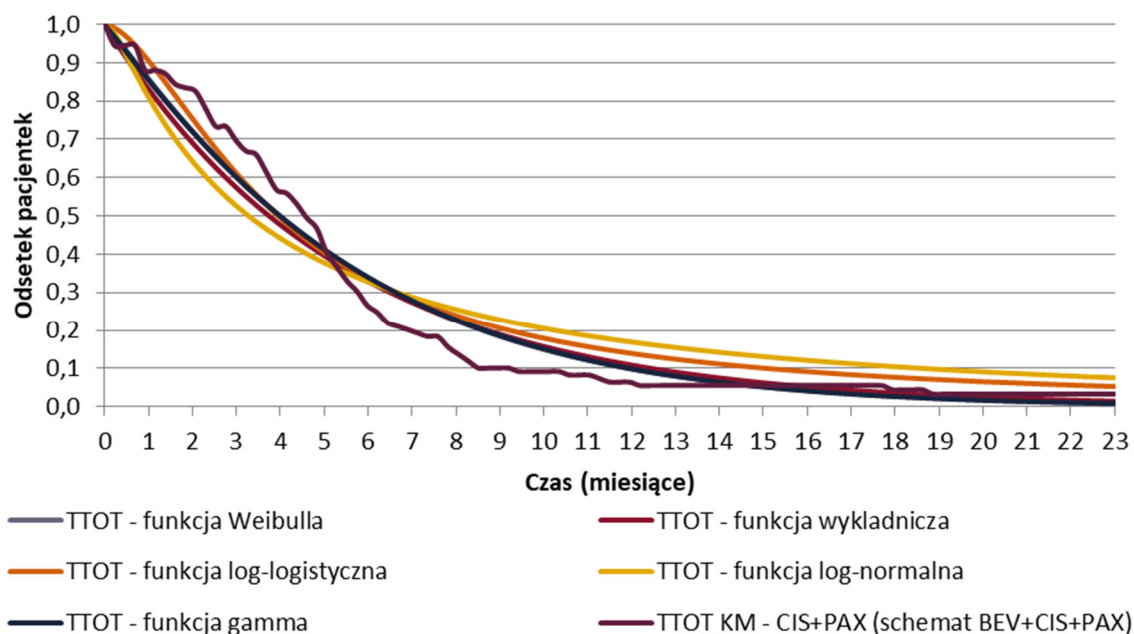
Na podstawie kryteriów AIC i BIC za najlepiej dopasowany do krzywych TOTT z badania GOG-240 uznano rozkład Weibulla.

Podobnie jak dla danych OS i PFS, również dla TTOT istnieje możliwość wyboru sposobu modelowania krzywych TTOT – w całym horyzoncie za pomocą krzywych parametrycznych lub alternatywnie wykorzystując krzywe Kaplana-Meiera w okresie, dla którego dostępne były dane, a następnie za pomocą krzywych parametrycznych. Biorąc pod uwagę wyniki oceny graficznej dopasowania uwzględnionych funkcji parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera dla TTOT dla rozważanych interwencji, uznano, że niezależnie od funkcji parametrycznej jakość dopasowania dla punktów czasowych w okresie obserwacji z badania jest niska (dotyczy to przede wszystkim schematu BEV + CIS + PAX; Wykres 7, Wykres 8). W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto, że TTOT będzie modelowane za pomocą krzywych Kaplana-Meiera z badania GOG-240 w maksymalnym okresie, dla którego dostępne są dane. Dla schematów zawierających bewacyzumab jako punkt zmiany sposobu modelowania, przyjęto 30 miesięcy, dla schematu CIS + PAX – 11 miesięcy, a dla TOP + PAX – 36 miesięcy. W dalszym horyzoncie czasowym odsetek pacjentek stosujących leczenie modelowano za pomocą dostosowanych do danych funkcji Weibulla (Wykres 9, Wykres 10, Wykres 11). W analizie wrażliwości wykorzystano estymacje TTOT w dalszym horyzoncie czasowym za pomocą minimalnych i maksymalnych wartości funkcji parametrycznych rozważanych dla każdej z interwencji.

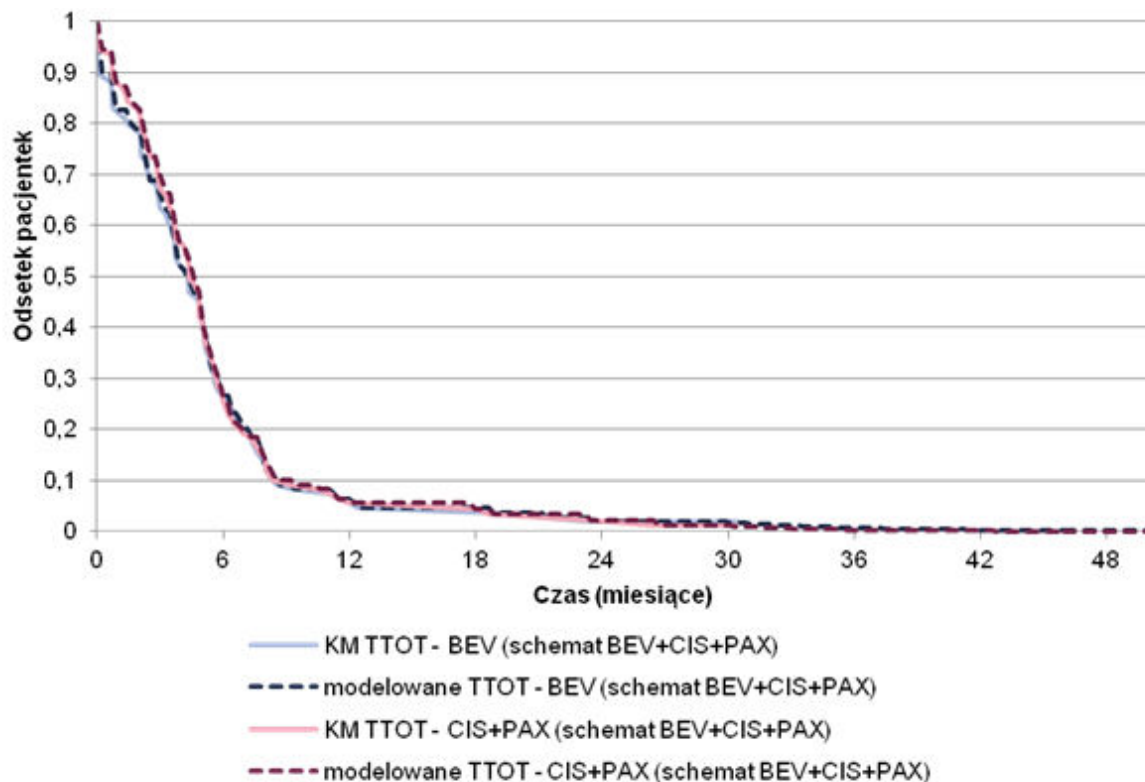
Wykres 7.
Czas trwania leczenia BEV w schemacie BEV + CIS + PAX – porównanie krzywych



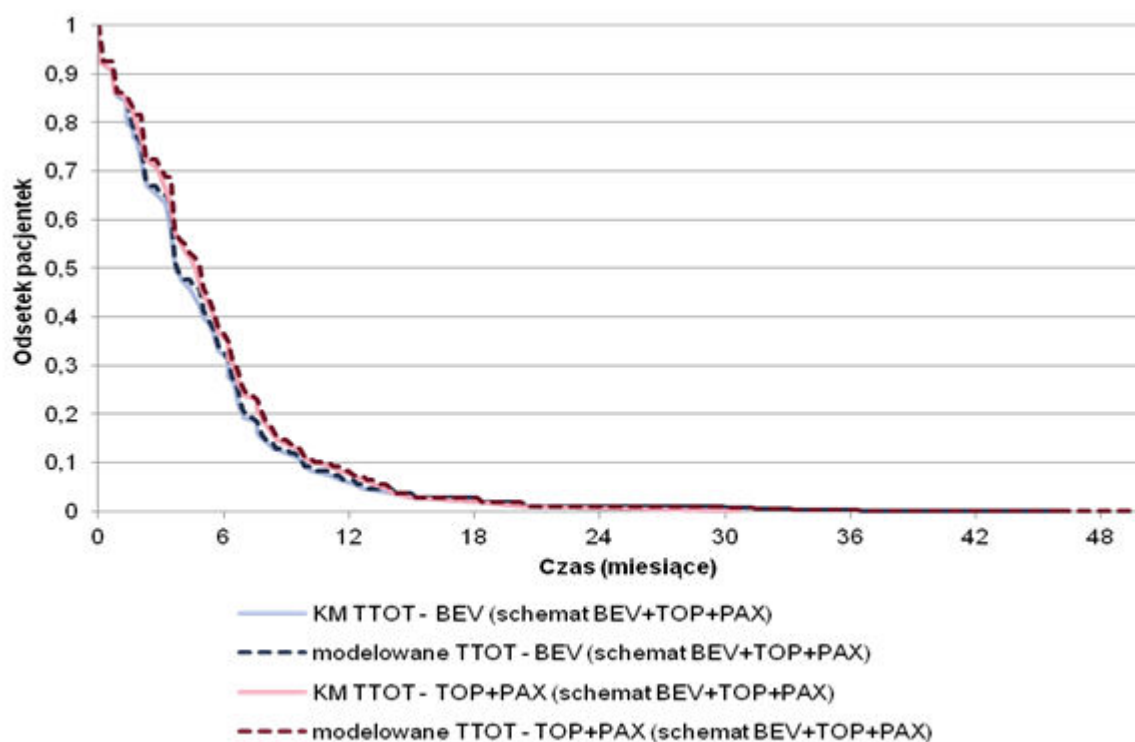
Wykres 8.
Czas trwania leczenia CIS+PAX w schemacie BEV + CIS + PAX – porównanie krzywych



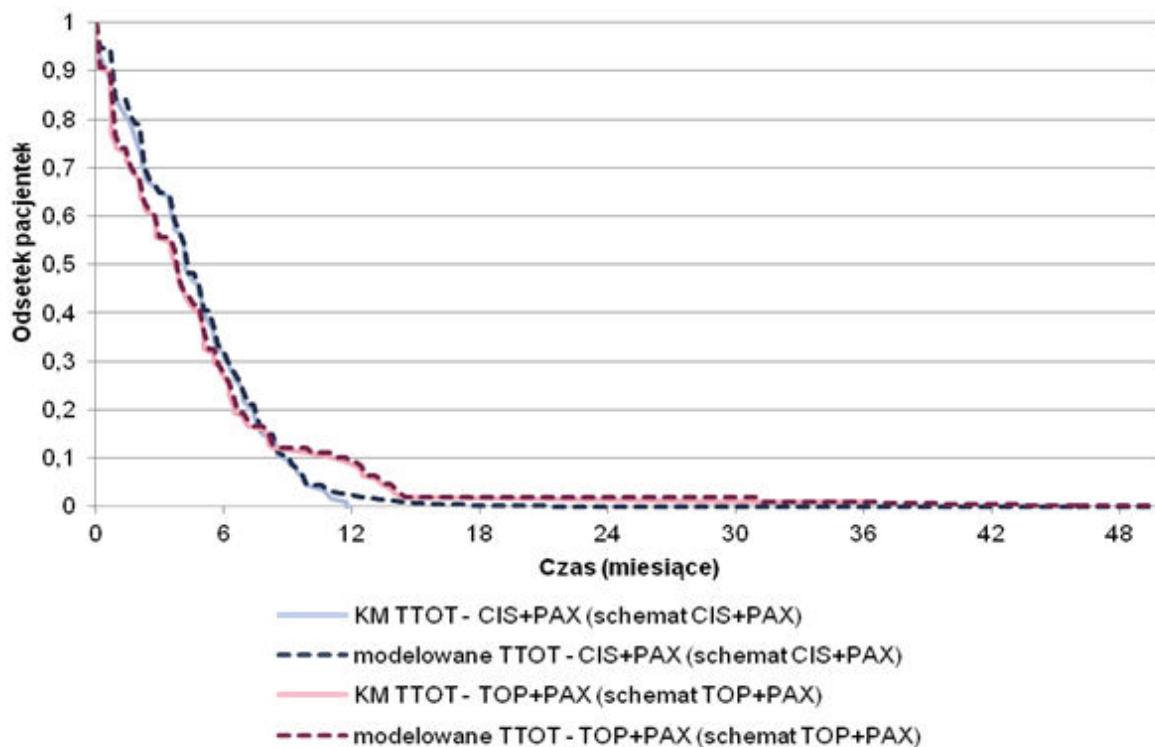
Wykres 9.
Czas trwania leczenia – schemat BEV + CIS + PAX



Wykres 10.
Czas trwania leczenia – schemat BEV+TOP + PAX



Wykres 11.
Czas trwania leczenia - schematy CIS + PAX, TOP + PAX



3.5. Dawkowanie

Dawkowanie każdego z leków przyjęto zgodnie z badaniem GOG-240 oraz analizą efektywności klinicznej [2].

Dawkowanie bewacyzumabu przyjęto na poziomie 15 mg/kg masy ciała podawanego 1. dnia cyklu dla każdego schematu leczenia.

Cisplatynę zastosowano w dawce 50 mg/m² powierzchni ciała podawanej w 1. lub 2. dniu 21-dniowego cyklu. Paklitaksel dodany do cisplatyny może być stosowany w dawce 135 mg/m² lub 175 mg/m² p.c. 1. dnia 21-dniowego cyklu. W badaniu GOG-240 mediana dawki paklitakselu wyniosła 174,7 mg/m² p.c. dla schematu CIS + PAX bez bewacyzumabu oraz 174,1 mg/m² p.c. dla schematu CIS + PAX skojarzonego z bewacyzumabem, dlatego w analizie uwzględniono dawkowanie paklitakselu w tych schematach na poziomie 175 mg/m² p.c. (Tabela 10).

Topotekan zastosowano w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała podawanym od 1. do 3. dnia w skojarzeniu z paklitaksellem w dawce 175 mg/m² p.c. podawanym 1. dnia cyklu.

Uwzględnione dawki leków zastosowane w niniejszej analizie zastawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.
Dawkowanie leków użytych w modelu ekonomicznym

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
BEV + CIS + PAX, BEV+TOP + PAX	Bewacyzumab	15 mg/kg m.c.	21 dni
BEV + CIS + PAX, CIS + PAX	Cisplatyna	50 mg/m ² p.c.	21 dni
	Paklitaksel	175 mg/m ² p.c.	21 dni
BEV+TOP + PAX, TOP + PAX	Topotekan	0,75 mg/m ² p.c. w dniach 1.–3.	21 dni
	Paklitaksel	175 mg/ m ² p.c.	21 dni

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu określone są użyteczności dwóch stanów zdrowia:

- czas wolny od progresji (PFS),
- progresja choroby.

W celu identyfikacji źródeł danych dotyczących użyteczności wymienionych stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [17] i Cochrane [18] oraz skorzystano z wyników przeszukania systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych i użyteczności dostarczonego przez Zamawiającego [19]. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiano w Aneksie (rozdz. A.1.2).

Na podstawie wyników przeszukania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy oraz na podstawie przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego uwzględniono 13 pozycji, w tym 5 publikacji pierwotnych (Zhao 2014 [20], Hildebrandt 2014 [21], Jewell 2011 [22], Einstein 2012 [23], ACTION Study Group 2017 [24]) oraz 8 analiz ekonomicznych (Minion 2015 [25], Phippen 2013 [26], Phippen 2015 [27], raport ERG [6], Chen 2015 [28], Kim 2015 [29], Lesnock 2013 [30], Lee 2015 [31]) raportujących użyteczności dla pacjentek z rakiem szyjki macicy.

Źródła danych

Zhao 2014

Publikacja Zhao 2014 [20] raportowała wartości użyteczności 194 kobiet w różnych stadiach raka szyjki macicy, określone na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Badanie zostało przeprowadzone w Chinach, wykorzystano jednak brytyjski algorytm wyznaczania użyteczności. Spośród badanych 31 pacjentek miało zaawansowanego raka szyjki macicy, zdefiniowane jako stadium co najmniej IIB. Poniżej zestawiono wartości użyteczności pacjentek z wczesnym i zaawansowanym RSM w zależności o momentu oceny jakości życia (Tabela 11).

Tabela 11.
Użyteczności z badania Zhao 2014 dotyczące pacjentek z RSM

Czas	Wartość użyteczności (SD)	
	Wczesny RSM (stadium IA, IB, IIA)	Zaawansowany RSM (stadium co najmniej IIB)
Przed pierwotną terapią	0,83 (0,20)	0,84 (0,19)
1 miesiąc po pierwotnej terapii	0,77 (0,22)	0,68 (0,32)
3 miesiące po pierwotnej terapii	0,84 (0,20)	0,75 (0,31)
6 miesięcy po pierwotnej terapii	0,94 (0,12)	0,86 (0,11)

Hildebrandt 2014

W badaniu Hildebrandt 2014 [21] raportowano użyteczności stanów zdrowia 580 kobiet chorych na raka piersi i nowotwory ginekologiczne w Niemczech. Spośród uwzględnionych 17 chorych na RSM 5 było w zaawansowanym stadium choroby. Użyteczność mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu niemieckiego [32]. W publikacji zaprezentowano użyteczności EQ-5D i VAS w zależności od zaawansowania choroby (Tabela 12).

Tabela 12.
Wskaźniki użyteczności stanów zdrowia raportowane w badaniu Hildebrandt 2014

Stadium	Wskaźnik	Liczba badanych	Mediana, rozstęp
Wczesny RSM	EQ-5D	12	1,00 [0,80; 1,00]
	VAS	11	0,60 [0,40; 0,78]

Stadium	Wskaźnik	Liczba badanych	Mediana, rozstęp
Zaawansowany RSM	EQ-5D	2	0,7880 [0,291; 0,999]
	VAS	5	0,39 [0,10; 0,80]

Minion 2015

Analiza ekonomiczna Minion 2015 [25] porównywała terapię BEV + CT z terapią CT u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy w Stanach Zjednoczonych. Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentek z zaawansowanym RSM określono na podstawie oceny lekarzy dotyczącej leczenia i oceny pacjenta dotyczącej odczuwanego bólu. Następnie przeskalowano otrzymaną w badaniu użyteczność dla odpowiedzi na leczenie do 1. Przyjęte użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13). Autorzy zaznaczają, że przyjęte przez nich użyteczności są zgodne z ich odpowiednikami w analizie ekonomicznej Refaat 2014 [33] oceniającej bewacyzumab w leczeniu raka piersi.

Tabela 13
Użyteczności raportowane w badaniu Minion 2015

Stan zdrowia	Użyteczności przez miesiąc pobytu w danym stanie
Odpowiedź na leczenie	1
Progresja	0,5
Ograniczone komplikacje	0,75
Ciężkie komplikacje	0,5
Śmierć	0

Phippen 2013

W analizie ekonomicznej Phippen 2013 [26] oceniano różne sposoby leczenia chemioterapią oraz terapii w hospicjum domowym u pacjentek z nawrotowym rakiem szyjki macicy. W analizie podstawowej przyjęto, że użyteczność przypisana do każdej terapii wynosi 1. W analizie wrażliwości przyjęto użyteczności od 0,5 do 1 dla schematów leczenia zawierających chemioterapię, których wartości oparto na badaniach dla innych typów raka.

Phippen 2015

Analiza Phippen 2015 [27] porównuje BEV + CT z CT u pacjentek z nawrotowym, przetrwałym lub zaawansowanym stadium raka szyjki macicy. Autorzy publikacji jako surogat wartości użyteczności przyjęli dane na temat przeżycia pacjentek. Podkreślają jednak, że żadna pacjentka otrzymująca chemioterapię nie jest w pełnym zdrowiu, zatem rzeczywiste użyteczności mogą się różnić od przyjętych w analizie.

Raport ERG

Jedyną analizą dotyczącą zaawansowanego raka szyjki macicy, prezentującą bardziej szczegółowe dane dotyczące użyteczności, był raport ERG (*Evidence Review Group*) [6]. W raporcie tym ERG ocenia analizę złożoną przez producenta do NICE porównującą topotekan stosowany z cisplatyną oraz cisplatynę w monoterapii u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. W raporcie rozważono trzy scenariusze dotyczące sposobu przyjęcia użyteczności, bazując na analizie wnioskodawcy:

1. użyteczności na podstawie publikacji dla raka piersi Brown 1998 [34] (bazowa - 0,64, odpowiedź - 0,81, progresja - 0,39)
2. użyteczność bazowa na podstawie badań dla RSM zważona rozkładem stadiów z badania dla topotekanu GOG-0179 (0,67), odpowiedź i progresja z publikacji Brown 1998 [34] (0,81 i 0,39)
3. użyteczność bazowa na podstawie mapowania użyteczności z badania GOG-0179 (0,72), odpowiedź i progresja z publikacji Brown 1998 [34] (0,81 i 0,39) – według ERG wykonane mapowanie było niepoprawne

Zgodnie z opinią ERG przyjmowanie danych o użytecznościach z publikacji dotyczących innego raka niż RSM jest nieadekwatne (scenariusz 1). W przypadku użyteczności otrzymanych w wyniku mapowania (scenariusz 3), ERG podważa prawidłowość przeprowadzonego mapowania. Raport nie podaje też, na podstawie jakich publikacji dla RSM została policzona bazowa użyteczność w scenariuszu 2.

Chen 2015

Celem analizy Chen 2015 [28] była ocena toksyczności i opłacalności radioterapii wiązką z modulacją intensywności dawki (IMRT) w porównaniu z radioterapią konformalną w oparciu o planowanie trójwymiarowe (3D CRT) w leczeniu pooperacyjnym raka macicy oraz raka szyjki macicy. Użyteczności w analizie przyjęto na podstawie badań dla wczesnego raka szyjki macicy oraz wczesnego gruczolakoraka trzonu macicy [22, 23, 35]. Użyteczności przyjęte w analizie, w zależności od obecności wznovy oraz toksyczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14.
Użyteczności przyjęte w analizie Chen 2015

Stan zdrowia	Użyteczność
Brak wznovy, brak toksyczności	1
Brak wznovy, toksyczność	0,758–0,946
Wznowa lokalna, brak toksyczności	0,69
Wznowa w obrębie miednicy, brak toksyczności	0,38
Wznowa odległa, brak toksyczności	0,24
Wznowa, toksyczność	0,18–0,65
Zgon	0

Kim 2015

Analiza kosztów-użyteczności Kim 2015 [29] porównuje dwie metody brachyterapii w lokalnie zaawansowanym raku szyjki macicy – pod kontrolą obrazowania 3D oraz standardową – pod kontrolą obrazowania 2D. Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badań dla wczesnego raka szyjki macicy oraz wczesnego raka piersi [22, 36] (Tabela 15).

Tabela 15.
Użyteczności przyjęte w analizie Kim 2015

Stan zdrowia	Użyteczność
Ostre powikłania	-0,4 ^a
Powikłania (krwawienie z odbyticy)	0,6
Lokalna kontrola	0,95
Brak lokalnej kontroli	0,65
Po terapii	0,86
Brachyterapia raka szyjki macicy pod kontrolą obrazowania 2D	0,8
Brachyterapia raka szyjki macicy pod kontrolą obrazowania 3D	0,7

a) spadek użyteczności

Lesnock 2013

Analiza ekonomiczna Lesnock 2013 [30] ocenia opłacalność radioterapii wiązką z modulacją intensywności dawki (IMRT) w porównaniu z radioterapią techniką czteropolową (BOX-RT) u pacjentek z lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badań dla wczesnego raka szyjki macicy [22] oraz innych chorób (w tym nowotwór raka prostaty i raka płuc). Przyjęte w analizie użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16.
Użyteczności przyjęte w analizie Lesnock 2013

Stan zdrowia	Użyteczność
Radioterapia	0,76
Okres rekonwalescencji po radioterapii	0,86
Ostre powikłania moczowo-płciowe	0,68
Przewlekłe powikłania moczowo-płciowe	0,55
Ostre powikłania żołądkowo-jelitowe	0,62
Przewlekłe powikłania żołądkowo-jelitowe	0,63

Lee 2015

Celem analizy Lee 2015 [31] było porównanie limfadenektomii z późniejszą dostosowaną radiochemioterapią oraz radiochemioterapii całej miednicy (bez wcześniejszej limfadenektomii). Użyteczności stanów zdrowia określono, podobnie jak w analizie Lesnock 2013 [30], na podstawie badań dla wczesnego raka szyjki macicy [22] oraz innych chorób (w tym nowotwór raka prostaty i raka płuc). Wykorzystane użyteczności w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Użyteczności przyjęte w analizie Lee 2015

Stan zdrowia	Użyteczność
Radioterapia	0,76
Okres rekonwalescencji po radioterapii	0,86
Ostre powikłania moczowo-płciowe	0,68
Przewlekłe powikłania moczowo-płciowe	0,55
Ostre powikłania żołądkowo-jelitowe	0,62
Przewlekłe powikłania żołądkowo-jelitowe	0,63
Przeżycie (po 1. roku)	0,90

Jewell 2011

Badanie Jewell 2011 [22] oceniało użyteczności pacjentek z wczesnym rakiem szyjki macicy w zależności od stosowanej terapii (histerektomia i/lub radiochemioterapia) oraz patologię choroby (niskie ryzyko, umiarkowane ryzyko, wysokie ryzyko). Badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wśród 45 respondentek bez historii raka szyjki macicy, przy użyciu metody VAS oraz TTO. Użyteczności raportowane w badaniu przestawiono w poniższej tabeli (Tabela 18).

Tabela 18.
Użyteczności raportowane w badaniu Jewell 2011

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (SD)	
	VAS	TTO
minimalnie inwazyjna radykalna histerektomia, niskie ryzyko, brak adjuwantowej radiochemioterapii	0,79 (0,17)	0,96 (0,12)
radykalna histerektomia, niskie ryzyko, brak adjuwantowej radiochemioterapii	0,82 (0,18)	0,90 (0,22)
radykalna histerektomia, umiarkowane ryzyko, brak adjuwantowej radiochemioterapii	0,72 (0,20)	0,90 (0,21)
radykalna histerektomia, umiarkowane ryzyko, adjuwantowa radiochemioterapia	0,64 (0,22)	0,81 (0,29)
radykalna histerektomia, wysokie ryzyko, adjuwantowa radiochemioterapia	0,62 (0,24)	0,78 (0,31)
radiochemioterapia	0,54 (0,27)	0,76 (0,32)

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (SD)	
	VAS	TTO
odstąpienie od radykalnej histerektomii, radiochemioterapia	0,46 (0,24)	0,69 (0,35)

Einstein 2012

Badanie Einstein 2012 [23] zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wśród 30 pacjentek, które przeżyły wczesnego raka szyjki macicy (stadium I lub II) zdiagnozowanego co najmniej 3 lata wcześniej. U 28 kobiet spośród 30 nie stwierdzono dowodów trwania choroby. Oprócz tego zrekrutowano 10 respondentów związanych ze służbą zdrowia – spośród lekarzy, stażystów, asystentów lekarzy, pielęgniarek oraz lekarzy i pielęgniarek z wydziałów onkologii ginekologicznej i radioterapii onkologicznej. W badaniu oceniano jakość życia pacjentek związaną z najczęstszymi powikłaniami wczesnego raka szyjki macicy. Użyteczności były wyznaczone metodą VAS i Standard Gamble (SG). Uzyskane wyniki w zależności od metody pomiaru i grupy respondentów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

Tabela 19.
Użyteczności stanów zdrowia w badaniu Einstein 2012

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (95% CI)			
	Standard Gamble		VAS	
	Pacjentki	Lekarze/pielęgniarki	Pacjentki	Lekarze/pielęgniarki
Dysfunkcje seksualne	0,946 (0,871–1)	0,994 (0,93–1)	0,809 (0,701–0,917)	0,868 (0,708–1,029)
Zatrzymanie moczu	0,931 (0,85–1)	0,961 (0,897–1)	0,689 (0,572–0,806)	0,626 (0,463–0,789)
Przetoka moczowa uleczalna operacyjnie	0,927 (0,85–1)	0,960 (0,895–1)	0,621 (0,509–0,733)	0,609 (0,446–0,772)
Obrzęk limfatyczny	0,925 (0,851–0,998)	0,977 (0,921–1)	0,674 (0,567–0,782)	0,749 (0,599–0,9)
Przetoka moczowo-płciowa uleczalna operacyjnie	0,908 (0,834–0,982)	0,950 (0,894–1)	0,564 (0,457–0,672)	0,431 (0,28–0,582)
Urostomia przy przetoce moczowej po radioterapii	0,894 (0,813–0,975)	0,974 (0,919–1)	0,612 (0,495–0,728)	0,599 (0,448–0,749)
Ileostomia przy niedrożności jelita cienkiego po radioterapii	0,876 (0,795–0,956)	0,862 (0,799–0,926)	0,488 (0,372–0,605)	0,503 (0,343–0,663)
Popromienne zapalenie jelit/odbytnicy	0,875 (0,801–0,949)	0,933 (0,869–0,997)	0,448 (0,341–0,556)	0,421 (0,261–0,582)
Kołostomia przy przetoce moczowo-płciowej po radioterapii	0,856 (0,779–0,934)	0,938 (0,874–1)	0,505 (0,393–0,617)	0,577 (0,417–0,737)
Popromienne zapalenie pęcherza moczowego	0,829 (0,755–0,903)	0,941 (0,877–1)	0,437 (0,33–0,545)	0,582 (0,422–0,743)
Niedrożność jelita cienkiego uleczalna bez stomii	0,783 (0,702–0,864)	0,936 (0,872–0,999)	0,424 (0,307–0,541)	0,573 (0,413–0,733)

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (95% CI)			
	Standard Gamble		VAS	
	Pacjentki	Lekarze/pielęgniarki	Pacjentki	Lekarze/pielęgniarki
Kilka powikłań jednocześnie	0,781 (0,702–0,86)	0,882 (0,821–0,943)	0,382 (0,304–0,459)	0,415 (0,273–0,557)
Niedrożność moczowodu	0,758 (0,677–0,839)	0,951 (0,895–1)	0,339 (0,223–0,456)	0,615 (0,463–0,767)

ACTION Study Group 2017

Jednym z głównych celów badania ACTION Study Group 2017 [24] była ocena jakości życia osób żyjących rok po zdiagnozowaniu raka w 8 krajach Azji Południowo-Wschodniej. Uwzględniono m.in. raka piersi, jamy ustnej i gardła, okrężnicy, szyjki macicy i jajnika. W badaniu tym wyznaczono średnią użyteczność rok po diagnozie raka szyjki macicy wśród 598 pacjentek z użyciem kwestionariusza EQ-5D – wyniosła ona 0,78.

Podsumowanie

W większości odnalezionych analiz ekonomicznych jako bazową użyteczność pacjentek z RSM autorzy przyjmują 1 (Phippen 2013, Phippen 2015, Chen 2015). Również w publikacji Minion 2015 jako bazową użyteczność przyjęto 1, autorzy zaznaczyli jednak, że wartości użyteczności zostały odpowiednio przeskalowane – nie odpowiadają one zatem rzeczywistym wartościom uzyskanym w przeprowadzonym badaniu. Wartość użyteczności 1 dla stanu zdrowia PFS wydaje się wartością zawyżoną.

W raporcie ERG rozważono trzy scenariusze przyjęcia użyteczności bazowej. W pierwszym przyjęto wartość 0,64 na podstawie publikacji dla raka piersi, co według grupy ERG może nie być odpowiednim źródłem dla raka szyjki macicy. W drugim scenariuszu przyjęto średnią użyteczność z publikacji dla RSM ważoną odpowiednimi odsetkami z badania klinicznego, nie podano jednak dokładnych źródeł i sposobu kalkulacji ostatecznej użyteczności. Ostatnim scenariuszem było przyjęcie użyteczności bazowej na podstawie mapowania danych o jakości życia pacjentek z badania klinicznego, ERG podważa jednak prawidłowość przeprowadzonego mapowania.

Użyteczność stanu zdrowia „Progresja” raportowana była w dwóch publikacjach – w raporcie ERG oraz w analizie Minion 2015. Dane dla tego stanu w raporcie ERG zostały przyjęte na podstawie analizy ekonomicznej dla raka piersi, mogą być zatem nieadekwatne dla raka szyjki macicy. W analizie Minion 2015 dla progresji przyjęto użyteczność 0,5. Ze względu jednak na przeskalowane wartości użyteczności w badaniu, wartość ta nie została uwzględniona w analizie.

Zgodnie z powyższym, żadne z odnalezionych wartości użyteczności odnalezionych w przeprowadzonym przeszukaniu nie zostało uwzględnione w analizie podstawowej. Zamiast tego dla stanu PFS przyjęto zmapowaną wartość użyteczności z badania GOG-240 jako najlepiej

odzwierciedlającą stan zdrowia pacjentek w rozważanej populacji, a dla stanu „Progresja” użyteczność wyznaczoną przy uwzględnieniu procentowego spadku użyteczności określonego na podstawie badań dla innych typów raka u kobiet.

Za przyjęciem takich danych przemawia fakt, iż wyznaczone użyteczności pochodzą z tego samego źródła, co uwzględnione dane o efektywności porównanych interwencji. Ponadto dane te odpowiadają tej samej populacji pacjentek, która została przedstawiona w badaniu, a które stanowią również populację docelową niniejszej analizy. Zmapowane wartości z badania GOG-240 wydają się zatem najbardziej wiarygodnymi danymi o jakości życia pacjentek z RSM spośród dostępnych źródeł.

W analizie wrażliwości rozważono przyjęcie wartości użyteczności z badania Minion 2015, tj. wartości 1 dla stanu PFS oraz 0,5 dla progresji choroby.

3.6.1. Przeżycie wolne od progresji

W badaniu GOG-240 jakość życia pacjentek oceniana była przy użyciu kwestionariusza FACT-Cx. Kwestionariusz ten stosowany jest w ocenie jakości życia pacjentek z rakiem szyjki macicy i jest jednym z możliwych rozszerzeń kwestionariusza FACT-G odnoszącego się do chorób nowotworowych ogółem. Całkowity wynik wskaźnika FACT-Cx określany jest na podstawie trzech podskal:

- fizyczne samopoczucie (7 pozycji),
- funkcjonowanie w życiu codziennym (7 pozycji),
- podskala dla raka szyjki macicy (15 pozycji).

Zgodnie z badaniem GOG-240, dodanie do CT bewacyzumabu nie wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia pacjentek, mierzonej za pomocą skali TOI (*Trial Outcome Index*) dla kwestionariusza FACT-Cx.

Algorytmy mapowania FACT na EQ-5D

W celu przedstawienia jakości życia za pomocą rekomendowanego kwestionariusza EQ-5D dokonano systematycznego przeszukania algorytmów mapowania FACT-G / FACT-Cx na EQ-5D w bazie PubMed. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.1.3). W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono żadnego algorytmu mapującego FACT-Cx na EQ-5D, odnaleziono natomiast 5 publikacji opisujących 4 algorytmy mapowania FACT-G na EQ-5D (Cheung 2009 [37], Doboz 2007 [38], Longworth 2014 [39], Young 2015 [40], Teckle 2013 [41]). Poniżej zaprezentowano najważniejsze charakterystyki odnalezionych algorytmów (Tabela 20).

Tabela 20.
Charakterystyka odnalezionych algorytmów mapowania

	Cheung 2009 [37]	Doborez 2007 [38]	Longworth 2014 [39], Young 2015 [40]	Teckle 2013 [41]
Liczba pacjentów	558	1433	530	367
Państwo	Chiny	USA	USA	Kanada
Typ raka	7 typów (w tym rak piersi 37,1%)	10 typów	13 typów w stadium III lub IV	rak piersi, jelita grubego i płuc
Średni wiek pacjentów [lata]	49,3	57	59	58,7
Średnia wartość FACT-G	81,1	bd.	77,92	78,87
Odsetek kobiet (%)	63	47	48	67
Bazowanie algorytmu	Algorytm bazuje na stanie fizycznym, emocjonalnym i funkcjonowaniu w życiu codziennym	Algorytm bazuje na podskalach: braku energii, złym samopoczuciu, zdolności do pracy oraz zdolności do radości z życia	Algorytm bazuje na podskalach: braku energii, problemach z zaspokojeniem potrzeb rodziny, bólu, poczuciu smutku, utracie nadziei oraz zdolności do pracy	Algorytm bazuje na stanie fizycznym, emocjonalnym i funkcjonowaniu w życiu codziennym
Metoda	CLAD	OLS	OLS	CLAD
Średni błąd bezwzględny	0,095	0,19	0,111	0,095

W analizie podstawowej wartość użyteczności dla pacjentów w stanie „PFS” została określona na podstawie wyników kwestionariusza FACT-G z badania GOG-240. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowanymi schematami, przyjęto taką samą użyteczność niezależnie od stosowanego leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane wyniki mapowania w zależności od przyjętego algorytmu (Tabela 21).

Tabela 21.
Wartości EQ-5D otrzymane na podstawie danych FACT-G z badania GOG-240 przy wykorzystaniu omówionych algorytmów mapowania

Publikacja	Średnia	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
Cheung 2009	0,73	0,14	0,34	0,64	0,74	0,84	0,998
Doborez 2007	0,80	0,11	0,46	0,72	0,82	0,85	1,00
Longworth 2014, Young 2015	0,68	0,18	0,09	0,57	0,71	0,81	0,96
Teckle 2013	0,79	0,09	0,56	0,73	0,80	0,86	0,97

Populacja wykorzystana do generowania algorytmu Cheung 2009 składała się z pacjentów z Azji, dlatego wyniki mapowania na podstawie tego algorytmu nie zostały wzięte pod uwagę przy dalszej analizie. Algorytm Doborez 2007 skupia się głównie na podskalach formularza FACT-G, z tego powodu został odrzucony. Autorzy algorytmu przedstawionego w publikacjach Longworth 2014 oraz Young 2015 podkreślają natomiast, że skonstruowany przez nich algorytm mapowania ma tendencję

do zawyżania użyteczności pacjentów z niską jakością życia oraz zaniżania wartości, które powinny odpowiadać jakości życia w bardzo dobrym stanie zdrowia. Dlatego też wyniki mapowania z użyciem tego algorytmu również nie zostały wzięte pod uwagę. Ostatecznie w analizie wykorzystano algorytm mapowania omówiony w publikacji Teckle 2013.

3.6.2. Progresja

Z uwagi na wykazany wcześniej brak dostępnych wiarygodnych danych dla populacji pacjentek z RSM, spadek użyteczności pacjentek w stanie „Progresja” określono na podstawie publikacji dotyczących innych nowotworów: raka piersi (Lloyd 2006 [42]) i raka jajnika (Al-Dakkak 2014 [43]), na bazie których możliwe było określenie procentowego spadku użyteczności w stanie przed i po progresji choroby.

W badaniu Lloyd 2006 [42] opisano model wyznaczania użyteczności dla pacjentek z przerzutowym rakiem piersi w zależności od wieku, progresji, odpowiedzi na leczenie oraz występujących powikłań. Uwzględniając średni wiek pacjentek z badania GOG-240, oszacowano spadek użyteczności po progresji o 33,9% (Tabela 22).

W systematycznym przeglądzie Al-Dakkak 2014 [43] zestawiono użyteczności stanów zdrowia pacjentek z rakiem jajnika w zależności od typu zaawansowania raka oraz toksyczności leczenia wyznaczone przy użyciu metody TTO, VAS i EQ-5D. Na ich podstawie wyznaczono spadki użyteczności związane z progresją u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (Tabela 22).

Tabela 22.
Spadki użyteczności stanu zdrowia po progresji na podstawie publikacji Al-Dakkak oraz Lloyd 2006

Publikacja	Stan zaawansowania choroby	Spadek użyteczności	Metoda
Al-Dakkak 2014 [43]	Nawrotowy rak jajnika/stopień toksyczności 1-2	18,2%	VAS
	Nawrotowy rak jajnika/stopień toksyczności 1-2	20%	TTO
	Nawrotowy rak jajnika/stopień toksyczności 3-4	32,5%	VAS
	Nawrotowy rak jajnika/stopień toksyczności 3-4	23%	TTO
	Zaawansowany rak jajnika	10,8%	EQ-5D
	Wrażliwy na platynę nawrotowy rak jajnika	9,6%	EQ-5D
Lloyd 2006 [42]	Przerzutowy rak piersi	33,9%	Standard Gamble

Średnia z 7 wyznaczonych na podstawie publikacji Lloyd 2006 i Al-Dakkak 2014 spadków użyteczności wynosi 21,1%, a mediana 20%. W niniejszej analizie uwzględniono spadek użyteczności po wystąpieniu progresji wynoszący 20%. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tego

parametru na wyniki, przyjmując minimalny i maksymalny odsetek uzyskany na podstawie uwzględnionych publikacji (odpowiednio 9,6% i 33,9%).

3.6.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności stanów zdrowia zastosowane w niniejszej analizie podstawowej (Tabela 23).

Tabela 23.
Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
PFS	0,79	badanie GOG-240, mapowanie przy użyciu algorytmu Teckle 2013
Progresja	0,63	na podstawie spadku użyteczności z badań Lloyd 2006, Al-Dakkak 2014 i użyteczności bazowej

Takie samo podejście w szacowaniu użyteczności stanów zdrowia zastosowano w analizie SMC No. 1135/16 [44].

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

Koszt bewacyzumabu

W celu oszacowania ceny za miligram substancji czynnej bewacyzumab wykorzystano dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku [45]. Obecnie w Polsce dostępny jest jeden lek zawierający bewacyzumab: Avastin, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml oraz w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml. Średnia cena za mg substancji czynnej dla obu opakowań wynosi 12,30 zł (Tabela 24).

Tabela 24.
Koszty leków zawierających bewacyzumab bez RSS

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg
Avastin	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg/4 ml	1 fiol. a 4 ml	1 171,80 zł	1 230,39 zł	1 230,39 zł	12,30 zł

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg
Avastin	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	400 mg/16 ml	1 fiol. a 16 ml	4 687,20 zł	4 921,56 zł	4 921,56 zł	12,30 zł

W analizie uwzględniono instrument dzielenia ryzyka zaproponowany przez Zamawiającego dla leku Avastin:

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

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

Koszty cisplatyny, topotekanu i paklitakselu

Poniżej przedstawiono ceny cisplatyny, topotekanu oraz paklitakselu zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku [45] (Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28).

Tabela 26.
Leki zawierające cisplatynę - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg [zł]
Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,03	9,48	9,48	0,95

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg [zł]
Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	42,12	44,23	44,23	0,88
Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	72,36	75,98	75,98	0,76
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	6,26	6,57	6,57	0,66
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	31,32	32,89	32,89	0,66
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	62,64	65,77	65,77	0,66

Tabela 27.
Leki zawierające topotekan - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg [zł]
Topotecan medac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	70,20	73,71	73,71	73,71
Topotecan medac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	140,40	147,42	147,42	73,71
Topotecan medac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	280,80	294,84	294,84	73,71
Topotecanum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	70,20	73,71	73,71	73,71
Topotecanum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	280,80	294,84	294,84	73,71

Tabela 28.
Leki zawierające paklitaksel - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg [zł]
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	26,46	27,78	27,78	0,93
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	51,30	53,87	53,87	0,54
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	72,90	76,55	76,55	0,51

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg [zł]
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	145,80	153,09	153,09	0,51
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	259,20	272,16	272,16	0,45
Paclitaxel-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	30 mg	1 fiol. a 5 ml	32,40	34,02	34,02	1,13
Paclitaxel-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	108,00	113,40	113,40	1,13
Paclitaxel-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	150 mg	1 fiol. a 25 ml	145,80	153,09	153,09	1,02
Paclitaxel-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	300 mg	1 fiol. a 50 ml	324,00	340,20	340,20	1,13
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	14,58	15,31	15,31	0,51
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	48,60	51,03	51,03	0,51
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	145,80	153,09	153,09	0,51
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	72,90	76,55	76,55	0,51
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	259,20	272,16	272,16	0,45

Zarówno w opcji analizy z uwzględnieniem RSS, jak i bez uwzględnienia RSS, koszty cisplatyny, topotekanu oraz paklitakselu przyjęto na podstawie aktualnych danych DGL o średnim koszcie rozliczenia w miesiącach styczeń–grudzień 2019 roku [46] (Tabela 29). W obliczeniach dla każdej substancji czynnej przyjęto średnią arytmetyczną kosztów jednostkowych raportowanych w poszczególnych miesiącach 2019 roku. Koszty cisplatyny, topotekanu oraz paklitakselu podawanych w skojarzeniu z bewacyzumabem przyjęto takie same, jak w schematach chemioterapii bez bewacyzumabu.

Tabela 29.
Średni koszt za mg substancji czynnej na podstawie danych za okres styczeń-grudzień 2019 - Komunikat DGL

Substancja czynna	Średni koszt za mg [zł]
Cisplatinum	0,52 zł
Topotecanum	60,91 zł

Substancja czynna	Średni koszt za mg [zł]
Paclitaxelum	0,37 zł

Na podstawie przyjętego dawkowania (rozdz. 3.5), charakterystyk pacjentów (rozdz. 3.1) oraz kosztów substancji za 1 mg (Tabela 29) wyznaczono koszty terapii na 3-tygodniowy cykl leczenia (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszty leków na 3-tygodniowy cykl terapii

Terapia	Koszt na 3-tygodniowy cykl terapii
BEV	bez RSS: 12 388,74 zł
CIS + PAX	156,88 zł
TOP + PAX	348,95 zł

3.7.2. Koszty podania leków

Ze względu na formę podania bewacyzumabu i chemioterapii oraz zaawansowany charakter choroby w niniejszej analizie przyjęto, iż podanie leków będzie odbywać się w ramach hospitalizacji. Koszty hospitalizacji wyznaczono na podstawie:

- Zarządzenia nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [47] oraz
- Zarządzenia nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [48].

Przyjęto, że podanie samej chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie” (5.08.05.0000171), natomiast podanie schematów zawierających bewacyzumab będzie wykonywane w ramach „hospitalizacji związanej z wykonaniem programu” (5.08.07.0000001).

Koszty jednostkowe podania leków przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 31).

Tabela 31.
Jednostkowe koszty podania leków

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia za osobodzień
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	557,02	1 zł	557,02 zł

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia za osobodzień
5.08.07.0000001	hospitalizacja ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu	486,72	1 zł	486,72 zł

W przypadku schematów zawierających topotekan w każdym cyklu leczenia konieczna jest trzydniowa hospitalizacja (topotekan jest podawany w dniach 1.–3. każdego cyklu). Dla pozostałych schematów w każdym cyklu leczenia został naliczony koszt hospitalizacji za osobodzień (Tabela 32).

CIS w schematach BEV + CT i CT w badaniu Tewari 2017 podawano w 1. lub 2. dniu 21-dniowych cyklu leczenia. W przypadku stosowania CIS w 1. dniu cyklu leczenia podany jest on razem z PAX, a w schemacie BEV + CT – również razem z BEV i podania tych leków rozliczane są łącznie. W przypadku stosowania CIS w 2. dniu cyklu leczenia konieczne jest naliczenie dodatkowego kosztu podania tego leku. Biorąc pod uwagę wysokość kosztu podania leków stosowanych w schematach BEV + CT i CT oraz czas trwania porównanych terapii, przyjęto konserwatywne założenie, że CIS w obydwu rozważanych schematach jest podawana w 1. dniu cyklu leczenia.

Tabela 32.
Koszt podania leków na cykl terapii

Schemat leczenia	Koszt podania leków / cykl terapii
BEV + CIS + PAX	486,72 zł
BEV + TOP + PAX	1 460,16 zł
CIS + PAX	557,02 zł
TOP + PAX	1 671,06 zł

Ze względu na przyjęcie w niniejszej analizie czasu trwania terapii zgodnego z badaniem GOG-240, wykorzystane krzywe dotyczące czasu trwania terapii w schematach BEV + CT są różne dla bewacyzumabu oraz chemioterapii. Wynika stąd, że część pacjentek w pewnym momencie może przerwać leczenie bewacyzumabem, ale kontynuować chemioterapię, co w konsekwencji ma wpływ na sposób finansowania podania leków i monitorowania leczenia – zamiast podania i monitorowania w ramach programu lekowego podanie chemioterapii i monitorowanie powinno być wtedy rozliczane w ramach świadczeń dla chemioterapii, co może się wiązać z innym kosztem. Ze względu na formę danych TTOT nie jest możliwe określenie dokładnego odsetka takich pacjentek, zostało to zatem uwzględnione w formie uproszczonej. W modelu koszty świadczeń dla programu lekowego zostały naliczone zgodnie z krzywą TTOT dla bewacyzumabu, natomiast koszty świadczeń dla chemioterapii w danym cyklu zostały naliczone dla takiego odsetka pacjentek, o jaki krzywa dla chemioterapii przewyższa krzywą dla bewacyzumabu. Biorąc pod uwagę wyższe sumaryczne roczne koszty podania i monitorowania przy rozliczaniu świadczeń dla chemioterapii w porównaniu z rozliczaniem w ramach programu lekowego, uwzględnienie zmiany sposobu finansowania u pacjentek

przerywających leczenie bewacyzumabem, ale kontynuujących chemioterapię, jest konserwatywne. Podejście takie jest również zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy [16], w ramach którego wśród kryteriów wyłączenia z programu wymieniono wystąpienie objawów nadwrażliwości na bewacyzumab oraz działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie z jego zastosowaniem.

3.7.3. Koszty monitorowania pacjentów

Sposób monitorowania pacjentów jest różny w zależności czy stosowane jest leczenie aktywne, sposobu jego finansowania (w ramach programu lekowego lub chemioterapii) oraz czasu trwania terapii.

3.7.3.1. W trakcie leczenia BEV + CT lub CT

Pacjentki leczone bewacyzumabem dodanym do chemioterapii standardowej monitorowane są w ramach programu lekowego. Ryczałt roczny monitorowania pacjentek w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy określono na podstawie wyceny programu leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika, w którym również stosowany jest bewacyzumab. Ze względu na podobny zakres badań diagnostycznych w obu programach koszty te powinny być zbliżone [16, 45].

Koszt świadczeń *Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika – 1 rok terapii* i *Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika – 2 i kolejny rok terapii* wyznaczono zgodnie z Zarządzeniem nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [47] (Tabela 33). Na ich podstawie wyznaczono tygodniowy koszt monitorowania pacjentek leczonych w ramach programu leczenia raka szyjki macicy – odpowiednio w 1. roku terapii oraz w kolejnych latach.

Tabela 33.
Koszt monitorowania pacjentów w ramach programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Koszt punktu	Koszt roczny	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000117	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika – 1 rok terapii	3 663	1 zł	3 663 zł	70,20 zł
5.08.08.0000118	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika – 2 i kolejny rok terapii	615	1 zł	615 zł	11,79 zł

Monitorowanie pacjentek w ramionach CIS + PAX i TOP + PAX odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, zgodnie z Zarządzeniem nr 180/2019/DGL Prezesa

Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [49] (Tabela 34).

Tabela 34.
Koszt monitorowania chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1 zł	270,40 zł

Zgodnie z treścią Zarządzenia nr 180/2019/DGL, wizyta monitorująca w ramach chemioterapii może odbywać się nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W tabeli poniżej (Tabela 35) przedstawiono średni koszt monitorowania pacjentów na cykl modelu (1 tydzień) w ramach chemioterapii w zależności od przyjętej częstotliwości wizyt. W analizie podstawowej jako tygodniowy koszt monitorowania pacjentek leczonych chemioterapią przyjęto średnią arytmetyczną tych dwóch skrajnych wartości.

Tabela 35.
Koszt monitorowania pacjenta w ramach chemioterapii na cykl modelu

Częstotliwość wizyt monitorujących	Koszt jednej wizyty	Koszt tygodniowy
Raz na trzy miesiące	270,40 zł	20,73 zł
Raz w miesiącu	270,40 zł	62,19 zł
Średnia		41,46 zł

Poniżej przedstawiono tygodniowe koszty monitorowania pacjentek leczonych BEV + CT oraz CT przyjęty w analizie (Tabela 36).

Tabela 36.
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentek leczonych przyjęty w analizie

Wariant	Tygodniowy koszt monitorowania		
	BEV + CT		CT
	Pierwszy rok terapii	Kolejne lata	
Podstawowy	70,20 zł	11,79 zł	41,46 zł
Minimalny	-	-	20,73 zł
Maksymalny	-	-	62,19 zł

Przy naliczaniu kosztów monitorowania dla ramienia BEV + CT, w analogiczny sposób jak w przypadku kosztów podania leków (por. rozdz. 3.7.2), uwzględniono, że pacjentki przerywające leczenie bewacyzumabem, ale kontynuujące chemioterapię, będą miały rozliczane monitorowanie w ramach świadczeń dla chemioterapii.

3.7.3.2. Po zakończeniu leczenia BEV + CT i CT

Ze względu na brak odpowiednich danych, częstotliwość wizyt monitorujących pacjentki z RSM, które przerwały terapię BEV + CT lub CT, określono na podstawie maksymalnej częstotliwości wizyt pacjentek stosujących chemioterapię (por. rozdz. 3.7.3.1). Założono zatem, że po progresji pacjentki raz w miesiącu odbywają wizytę u onkologa, niezależnie od stosowanej wcześniej terapii. Ze względu na założony w analizie brak kolejnych linii aktywnego leczenia przyjęto, że monitorowanie pacjentek po progresji odbywa się w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Koszt wizyty monitorującej przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [50] (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt wizyty u onkologa

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34,0	1 zł	34 zł

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [51], od 1 lipca 2020 r. oraz od 1 stycznia 2021 ulegnie zmianie wartość punktowa świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (wzrośnie do 40 i 44 punktów odpowiednio). Ze względu na znikomy wpływ tego kosztu na wyniki ekonomiczne, w analizie uwzględniono jedynie aktualnie obowiązującą wycenę tego świadczenia.

Na podstawie przyjętej częstości wizyt monitorujących oraz kosztu wizyty wyznaczono tygodniowy koszt monitorowania pacjentek z progresją (Tabela 38).

Tabela 38.
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentek z progresją przyjęty w analizie

Tygodniowy koszt monitorowania	
BEV + CT	CT
7,82 zł	7,82 zł

3.7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W celu obliczenia kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych korzystano z:

- Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [50],
- Zarządzenia Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [52],
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku [45].

W analizie uwzględniono tylko zdarzenia o potencjalnym związku z terapią bewacyzumabem, dla których różnica w częstości występowania w trakcie terapii schematami z bewacyzumabem i bez bewacyzumabu w badaniu GOG-240 była istotna statystycznie (por. rozdz. 3.3). Ostatecznie wybrano następujące zdarzenia niepożądane spełniające te kryteria:

- przetoka żołądkowo-jelitowa w stopniu 2 i 3 według NCI CTC,
- przetoka moczowo-płciowa w stopniu 2 według NCI CTC,
- nadciśnienie tętnicze w stopniu ≥ 2 według NCI CTC,
- neutropenia w stopniu ≥ 4 według NCI CTC oraz
- powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu ≥ 3 według NCI CTC.

3.7.4.1. Przetoka żołądkowo-jelitowa w stopniu 2-3.

Zgodnie z Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej [53] współistnienie choroby nowotworowej jest jednym z czynników utrudniających samoistne zamknięcie przetoki układu pokarmowego. Dlatego w analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia przetoki żołądkowo-jelitowej u pacjentek z RSM stosujących BEV + CT lub CT konieczne jest wykonanie zabiegu chirurgicznego bez wcześniejszego leczenia zachowawczego.

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu przetoki żołądkowo-jelitowej w stopniu ≥ 3 . uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z tym zabiegiem.

Hospitalizacje

Koszt hospitalizacji związany z leczeniem chirurgicznym przetoki żołądkowo-jelitowej został wyznaczony przy uwzględnieniu odpowiednich grup JGP [54] (Tabela 39).

Tabela 39.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu przetoki żołądkowo-jelitowej w stopniu 2-3.

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0006012	F12	Duże zabiegi żołądka i dwunastnicy	5 915	33	278
5.51.01.0006022	F22	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego	8 090	-	-

Średni koszt hospitalizacji związanych z leczeniem przetoki żołądkowo-jelitowej oszacowano, wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według statystyk JGP na 2018 rok dla danej grupy [55] (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem chirurgicznym przetoki żołądkowo-jelitowej

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt punktu	Liczba hospitalizacji w ciągu roku wg statystyk JGP ^a	Koszt hospitalizacji
Duże zabiegi żołądka i dwunastnicy	5 915	1,00 zł	102	5 915,00 zł
Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego	8 090	1,00 zł	165	8 090,00 zł
Średni koszt hospitalizacji				7 259,10 zł

a) uwzględniono tylko hospitalizacje dla rozpoznań: *Przetoka żołądka lub dwunastnicy, Przetoka jelitowa*

3.7.4.2. Przetoka moczowo-płciowa w stopniu 2

Podobnie jak w przypadku przetok żołądkowo-jelitowych, w analizie założono, że u pacjentek z przetokami moczowo-płciowymi stosuje się leczenie chirurgiczne [56, 57].

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu przetoki moczowo-płciowej w stopniu 2 uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z tym zabiegiem.

Hospitalizacje

W analizie przyjęto, że hospitalizacja związana z leczeniem przetoki moczowo-płciowej będzie rozliczona w ramach grupy JGP „L24 – Zabiegi w zakresie przetok odprowadzających mocz” [52, 55] (Tabela 41).

Tabela 41.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu przetoki moczowo-płciowej w stopniu 2

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0011024	L24	Zabiegi w zakresie przetok odprowadzających mocz	5 137	41	236

Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem przetoki moczowo-płciowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem przetoki moczowo-płciowej

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktu	Koszt hospitalizacji
Zabiegi w zakresie przetok odprowadzających mocz	5 137	1,00 zł	5 137,00 zł

3.7.4.3. Nadciśnienie tętnicze w stopniu ≥ 2 .

Według statystyk JGP [55] odsetek hospitalizacji z powodu nadciśnienia wtórnego wśród wszystkich hospitalizacji związanych z nadciśnieniem wynosi 0,36%. Założono zatem, że w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego wywołanego terapią BEV + CT lub CT pacjentki nie podlegają hospitalizacji.

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu nadciśnienia tętniczego w stopniu ≥ 2 , uwzględniono koszt wizyt ambulatoryjnych oraz leków.

Wizyty ambulatoryjne związane z leczeniem nadciśnienia tętniczego

Zakres procedur diagnostycznych realizowanych w trakcie poszczególnych wizyt ambulatoryjnych u pacjentów z nadciśnieniem zależy od indywidualnych charakterystyk pacjenta, etapu leczenia, a także od stopnia nasilenia. Trudno określić realną częstość wykonywania poszczególnych badań właściwych dla diagnostyki i terapii nadciśnienia. W obliczeniach przyjęto, że wycena jednej wizyty ambulatoryjnej jest średnią z wycen dla głównych grup z katalogu świadczeń ambulatoryjnych, które umożliwiają rozliczenie standardowych badań z zakresu diagnostyki nadciśnienia na podstawie Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [50] (Tabela 43).

Tabela 43.
Specjalistyczne porady ambulatoryjne – nadciśnienie tętnicze

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Przykładowe badania / procedury możliwe do rozliczenia w ramach grupy
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34	Wyłącznie wywiad, morfologia + stężenie BNP + badanie fizykalne
5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	67	RTG klatki, pełne badania laboratoryjne (badanie ogólne moczu, białko w moczu, lipidogram, klirens kreatyniny, kwas moczowy, aldosteron, hormon tyreotropowy, anhydraza węglanowa, hemoglobina glikowana)
5.30.00.0000017	Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	96	Echokardiografia

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Przykładowe badania / procedury możliwe do rozliczenia w ramach grupy
5.30.00.0000013	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	125	Elektrokardiografia z 12 lub więcej podprowadzeniami (z opisem) + RTG klatki piersiowej, monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter) – Holter RR
Średnia		80,5	

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [51], od 1 lipca 2020 r. oraz od 1 stycznia 2021 ulegną zmianie wartości punktowe powyższych świadczeń specjalistycznych. Ze względu na znikomy wpływ tych zmian na wyniki ekonomiczne, w analizie uwzględniono jedynie aktualnie obowiązujące wyceny tych świadczeń.

Na podstawie publikacji Wassel 2011 [58] wyznaczono, że leczenie nadciśnienia tętniczego wymaga średnio 4 wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku. Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszty wizyt specjalistycznych – nadciśnienie tętnicze

	Średnia liczba punktów za wizytę	Koszt punktu	Koszt wizyty	Liczba wizyt w roku	Koszt wizyt/rok
Wizyta specjalistyczna	80,5	1,00 zł	80,50 zł	4	322,00 zł

Leki

Grupy leków stosowanych w nadciśnieniu określono na podstawie badania DETENT [59]. Koszty leczenia nadciśnienia zostały oszacowane w oparciu o częstości stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych wśród pacjentów z nadciśnieniem pochodzące z tego badania oraz na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku [45] z uwzględnieniem danych sprzedażowych za okres październik 2018 – wrzesień 2019 [60] (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Grupa leków	Częstość stosowania grup leków hipotensyjnych	Koszt dobowy		Koszt leków roczny	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
ACE-I	82,2%	0,07 zł	0,28 zł	25,00 zł	102,09 zł
Beta-blokery	81,2%	0,26 zł	0,57 zł	95,75 zł	209,36 zł
Antagoniści wapnia	31,4%	0,14 zł	0,31 zł	52,30 zł	113,22 zł
Sartany	24,5%	0,33 zł	0,52 zł	121,19 zł	189,81 zł

Grupa leków	Częstość stosowania grup leków hipotensyjnych	Koszt dobowy		Koszt leków roczny	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Diuretyki	53,6%	0,20 zł	0,42 zł	73,16 zł	154,36 zł
Alfa-adrenolityki	9,7%	0,67 zł	0,87 zł	243,09 zł	318,66 zł
Koszt całkowity		0,57 zł	1,23 zł	207,21 zł	449,62 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 46) zestawiono roczne i tygodniowe koszty leczenia nadciśnienia tętniczego w stopniu ≥ 2 .

Tabela 46.
Koszty leczenia nadciśnienia tętniczego

Kategoria	Średni koszt leczenia nadciśnienia	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Wizyty ambulatoryjne	322,00 zł	322,00 zł
Leki	207,21 zł	449,62 zł
Łączny koszt roczny	529,21 zł	771,62 zł
Łączny koszt tygodniowy	10,14 zł	14,79 zł

3.7.4.4. Neutropenia w stopniu ≥ 4 .

W przypadku wystąpienia neutropenii w stopniu ≥ 4 , wskazana jest hospitalizacja pacjentów ze względu na wysokie ryzyko infekcji spowodowane znacznym obniżeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych [61–63].

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu neutropenii w stopniu ≥ 4 , uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z jej leczeniem.

Hospitalizacje

W analizie przyjęto, że hospitalizacja związana z leczeniem neutropenii będzie rozliczona w ramach grupy JGP „S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni” [54] (Tabela 47).

Tabela 47.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu neutropenii w stopniu ≥ 4 .

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0016005	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	3 838	-	-

Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktu	Koszt hospitalizacji
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	3 838	1,00 zł	3 838,00 zł

3.7.4.5. Powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu ≥ 3 .

W badaniu GOG-240 [64] jako powikłania zatorowo-zakrzepowe wyróżniono:

- żylne zaburzenia zatorowo-zakrzepowe
- tętnicze zaburzenia zatorowo-zakrzepowe (niedokrwienie mózgu, niedokrwienie lub zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie tętnicze obwodowe lub trzewne).

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu związanego z powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi w stopniu ≥ 3 . uwzględniono koszty hospitalizacji.

Szeroki zakres powikłań zaburzeń zatorowo-zakrzepowych uniemożliwia szczegółowe określenie stosownych leków oraz ich dawkowania, a co za tym idzie, wiarygodne wyznaczenie ich kosztów.

Hospitalizacje

Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem powikłań zatorowo-zakrzepowych oszacowano, przypisując koszty hospitalizacji odpowiednich grup JGP [54] oraz wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według statystyk JGP na 2018 rok [55] dla danej grupy w uwzględnionych wskazaniach. Uzyskany w ten sposób średni koszt hospitalizacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 49).

Tabela 49.
Koszt hospitalizacji w leczeniu epizodu związanego z powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi ≥ 3 .

Kod JGP	Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt hospitalizacji ^a
E02	Inne zabiegi kardiochirurgiczne > 17 r.ż.	622	22 503	22 503,00 zł
E04	Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	112	36 429	36 429,00 zł
E06	Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw	850	21 334	21 334,00 zł
E07	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni	92	23 896	23 896,00 zł
E10	OZW - diagnostyka inwazyjna	12 130	4 161	4 161,00 zł
E11	OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	8 735	15 735	15 735,00 zł

Kod JGP	Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt hospitalizacji ^a
E12G	OZW - leczenie inwazyjne złożone	45 828	9 898	9 898,00 zł
E15	OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw	3 560	13 742	13 742,00 zł
E16	OZW > 69 r.ż. lub z pw	12 682	3 400	3 400,00 zł
E17G	OZW – leczenie zachowawcze	6 754	2 941	2 941,00 zł
E22E	Przezkórne walwuloplastyki > 65 r.ż.	180	27 350	27 350,00 zł
E22F	Przezkórne walwuloplastyki > 17 r.ż. i < 66 r.ż.	12	26 347	26 347,00 zł
E23G	Angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu	10 116	5 245	5 245,00 zł
E24G	Angioplastyka z implantacją nie mniej niż dwóch stentów lub wielonaczyniowa	4 552	7 718	7 718,00 zł
E26	Angioplastyka wieńcowa balonowa	1 258	4 459	4 459,00 zł
E27	Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne	15 181	2 419	2 419,00 zł
E34	Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego	178	21 896	21 896,00 zł
E37	Reperacja/ repozycja/ rewizja/ wymiana elektrody/ układu stymulującego/ kardiowertera-defibrylatora	589	4 944	4 944,00 zł
E37G	Wymiana elektrod do całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji [ICD]- jednojamowego lub dwujamowego	20	8 697	8 697,00 zł
E37H	Wymiana elektrod do całkowitego automatycznego systemu do kardiowersji lub defibrylacji z funkcją resynchronizacji [CRT-D]	15	13 627	13 627,00 zł
E43	Ablacja zaburzeń rytmu	1 539	16 711	16 711,00 zł
E44	Diagnostyka inwazyjna zaburzeń rytmu serca	246	7 241	7 241,00 zł
E56	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	4 897	2 467	2 467,00 zł
E57	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	4 648	2 066	2 066,00 zł
F26E	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) > 65 r.ż.	532	4 596	4 596,00 zł
A45	Choroby naczyń mózgowych - leczenie zachowawcze	25 926	3 483	3 483,00 zł
A46	Przemijające niedokrwienie mózgu	8 706	2 185	2 185,00 zł
A47	Przemijające niedokrwienie mózgu - rozszerzona diagnostyka	30 367	4 122	4 122,00 zł
A50	Udar mózgu - leczenie	7 156	2 185	2 185,00 zł
A49	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	13 182	4 546	4 546,00 zł

Kod JGP	Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt hospitalizacji ^a
A48	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	46 469	9 080	9 080,00 zł
A87	Inne choroby układu nerwowego	1 593	1 830	1 830,00 zł
E55	Zakrzepica żył głębokich	5 526	2 802	2 802,00 zł
D16	Zator płucny	14 294	4 724	4 724,00 zł
Q66	Choroby naczyń	4 203	2 835	2 835,00 zł
Średni koszt hospitalizacji				6 204,10 zł

a) Koszt punktu – 1 zł

3.7.4.6. Podsumowanie

Uwzględnione w analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 50). W modelu koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jest naliczany w każdym cyklu (1 tydzień), tak długo, jak długo trwa terapia przeciwnowotworowa. Ze względu na sposób oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia przetoki żołądkowo-jelitowej, przetoki moczowo-płciowej, neutropenii i powikłań zatorowo-zakrzepowych zostały wprowadzone do modelu jako koszty całkowite, natomiast koszt leczenia nadciśnienia został wprowadzony bezpośrednio jako koszt tygodniowy.

Tabela 50.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Typ kosztu leczenia AE	NFZ	NFZ + pacjent
Przetoka żołądkowo-jelitowa w stopniu 2-3	całkowity	7 259,10 zł	7 259,10 zł
Przetoka moczowo-płciowa w stopniu 2	całkowity	5 137,00 zł	5 137,00 zł
Nadciśnienie w stopniu ≥ 2	tygodniowy	10,14 zł	14,79 zł
Neutropenia w stopniu ≥ 4	całkowity	3 838,00 zł	3 838,00 zł
Powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu ≥ 3	całkowity	6 204,10 zł	6 204,10 zł

a) koszt całkowity zależy od długości trwania terapii BEV + CT oraz CT

Na podstawie wprowadzonych kosztów leczenia AE, częstości ich występowania (por. rozdz. 3.3) oraz – w przypadku wprowadzenia całkowitych kosztów leczenia AE – średnich długości poszczególnych terapii z badania GOG-240, liczony jest w modelu tygodniowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej terapii przeciwnowotworowej (Tabela 51).

Tabela 51.
Tygodniowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Schemat	NFZ	NFZ + pacjent
BEV + CIS + PAX	117,73 zł	118,89 zł

Schemat	NFZ	NFZ + pacjent
BEV+TOP + PAX	117,73 zł	118,89 zł
CIS + PAX	58,94 zł	59,02 zł
TOP + PAX	58,94 zł	59,02 zł

Ze względu na przyjęcie w niniejszej analizie czasów trwania poszczególnych terapii zgodnie z badaniem GOG-240 wykorzystane krzywe dotyczące czasu trwania terapii w schematach BEV + CT są różne dla bewacyzumabu oraz chemioterapii. Przy naliczaniu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w analizie uwzględniono krzywą stanowiącą maksimum z krzywych wyznaczonych osobno dla BEV oraz CT stosowanych w schemacie BEV + CT w danym cyklu, co stanowi podejście konserwatywne.

4. Wyniki

Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania BEV + CT vs CT uzyskano poprzez uśrednienie wyników uzyskanych dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX w modelu przy uwzględnieniu liczebności grup pacjentów leczonych odpowiednio schematem BEV + CIS + PAX i BEV+TOP + PAX w badaniu GOG-240 (odpowiednio 115 i 112 pacjentek). Wyniki dla porównań schematów BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX zostały zaprezentowane w aneksie – Aneks B.

4.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi 1,88 QALY dla schematu BEV + CT oraz 1,52 QALY dla schematu CT. Różnica w QALY wynosi 0,36. Oszacowana w modelu średnia długość życia wynosi 2,75 LY dla BEV + CT oraz 2,25 LY dla CT. Różnica w długości życia wynosi 0,51 LY (Tabela 52).

Tabela 52.
Wyniki kliniczne

Parametr	BEV + CT	CT	BEV + CT vs CT
LY	2,75	2,25	0,51
QALY	1,88	1,52	0,36

4.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab dodany do CT a CT wynosi 99 511 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 99 537 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 55).

Tabela 55.
Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Kategoria kosztowa	BEV + CT	CT	BEV + CT vs CT
Perspektywa płatnika publicznego			
Bewacyzumab	96 882 zł	0 zł	96 882 zł
Chemioterapia	2 083 zł	1 847 zł	236 zł
Podanie leków	8 127 zł	8 141 zł	-14 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	2 824 zł	1 228 zł	1 596 zł
Monitorowanie terapii	1 511 zł	864 zł	647 zł
Monitorowanie po zakończeniu terapii	870 zł	705 zł	165 zł
Koszty całkowite	112 297 zł	12 786 zł	99 511 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
Bewacyzumab	96 882 zł	0 zł	96 882 zł
Chemioterapia	2 083 zł	1 847 zł	236 zł
Podanie leków	8 127 zł	8 141 zł	-14 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	2 852 zł	1 230 zł	1 622 zł
Monitorowanie terapii	1 511 zł	864 zł	647 zł
Monitorowanie po zakończeniu terapii	870 zł	705 zł	165 zł
Koszty całkowite	112 325 zł	12 788 zł	99 537 zł

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem dodanym do CT zamiast samego schematu CT wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 275 800 zł z perspektywy płatnika publicznego i 275 872 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Koszt dodatkowego LY to 196 584 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 196 635 zł z perspektywy wspólnej (Tabela 56).

Tabela 56.
Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz ceny progowe

Wynik	BEV + CT vs CT
Perspektywa płatnika publicznego	
ICUR	275 800 zł/QALY
ICER	196 584 zł/LY

Wynik	BEV + CT vs CT
Progowa cena zbytu netto (względem ICUR) – opak. 100 mg	564,65 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICUR) – opak. 400 mg	2 258,59 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICER) – opak. 100 mg	804,04 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICER) – opak. 400 mg	3 216,18 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	
ICUR	275 872 zł/QALY
ICER	196 635 zł/LY
Progowa cena zbytu netto (względem ICUR) – opak. 100 mg	564,35 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICUR) – opak. 400 mg	2 257,42 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICER) – opak. 100 mg	803,75 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICER) – opak. 400 mg	3 215,01 zł

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W jedno- i wielokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyk początkowych pacjentek,
- wyboru rozkładu do modelowania całkowitego przeżycia pacjentek,
- sposobu ekstrapolacji długoterminowych danych dotyczących przeżycia pacjentek,
- wyboru rozkładu do modelowania przeżycia wolnego od progresji,
- wyboru rozkładu do modelowania czasu trwania leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- spadku użyteczności po progresji choroby,
- kosztów monitorowania pacjentek leczonych chemioterapią.

Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 57). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 57.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – dla porównań BEV + CT vs CT

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy analizy (30 lat)	15 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy
2	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
3a	Metoda ekstrapolacji długoterminowego przeżycia (dane z bazy SEER, dopasowany rozkład gamma)	dane z bazy SEER, dopasowany rozkład log-normalny	Alternatywne sposoby długoterminowej ekstrapolacji danych
3b		na podstawie danych z publikacji Davy 2003	
3c		ekstrapolacja danych z badania GOG-240	
4a	Funkcja parametryczna dopasowana do danych OS z badania GOG-240 – dane krótkoterminowe (schematy zawierające CIS - rozkład log-normalny, schematy zawierające TOP - rozkład log-logistyczny)	Minimum z krzywych rozważanych w modelu dla danego ramienia	Minimalne i maksymalne funkcje rozkładu
4b		Maksimum z krzywych rozważanych w modelu dla danego ramienia	
5a	Funkcja parametryczna dopasowana do danych PFS z badania GOG-240	Minimum z krzywych rozważanych w modelu dla danego ramienia	Minimalne i maksymalne funkcje rozkładu

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
5b	(schematy zawierające CIS - rozkład gamma, schematy zawierające TOP - rozkład log-normalny)	Maksimum z krzywych rozważanych w modelu dla danego ramienia	
6a	Czas trwania leczenia (krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Weibulla)	krzywa Kaplana-Meiera, ogon: minimum z funkcji parametrycznych rozważanych w modelu dla danego ramienia	Minimalne i maksymalne funkcje rozkładu
6b		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: maksimum z funkcji parametrycznych rozważanych w modelu dla danego ramienia	
7a	Spadek użyteczności dla progresji choroby (20%)	9,6%	Minimalny i maksymalny spadek określony na podstawie publ kacji Lloyd 2006 i Al-Dakkak 2014
7b		33,9%	
8	Użyteczności stanu zdrowia „PFS” oraz „progresja” (0,79 i 0,63)	1,0 i 0,5	Alternatywne dane dla użyteczności z publikacji Minion 2015
9	Masa ciała i wzrost pacjentek (67,13 kg i 164,15 cm)	75,46 kg i 162,39 cm	Charakterystyki początkowe zgodne z badaniem GOG-240
10a	Tygodniowy koszt monitorowania chemioterapii (41,46 zł)	20,73 zł	Minimalna i maksymalna częstotliwość wizyt ambulatoryjnych zgodna z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL
10b		62,19 zł	

5.2. Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2.2. Bez uwzględnienia RSS

Tabela 59.
Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – porównanie BEV + CT vs CT

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV + CT	CT	BEV + CT vs CT	BEV + CT	CT	BEV + CT vs CT		opak. 100 mg	opak. 400 mg
Perspektywa płatnika publicznego									
Podst	112 297 zł	12 786 zł	99 511 zł	1,88	1,52	0,36	275 800 zł/QALY	564,65 zł	2 258,59 zł
1	112 220 zł	12 729 zł	99 491 zł	1,72	1,41	0,32	311 834 zł/QALY	496,12 zł	1 984,47 zł
2	113 274 zł	13 069 zł	100 205 zł	2,23	1,78	0,45	221 891 zł/QALY	708,74 zł	2 834,97 zł
3a	112 188 zł	12 706 zł	99 483 zł	1,68	1,37	0,31	324 131 zł/QALY	476,24 zł	1 904,95 zł
3b	112 237 zł	12 742 zł	99 495 zł	1,77	1,44	0,33	301 386 zł/QALY	514,30 zł	2 057,21 zł
3c	112 114 zł	12 639 zł	99 475 zł	1,54	1,25	0,29	340 239 zł/QALY	452,36 zł	1 809,45 zł
4a	112 246 zł	12 706 zł	99 541 zł	1,80	1,39	0,41	240 469 zł/QALY	651,81 zł	2 607,22 zł
4b	112 358 zł	12 831 zł	99 526 zł	1,99	1,60	0,39	256 719 zł/QALY	608,73 zł	2 434,93 zł
5a	112 297 zł	12 786 zł	99 511 zł	1,86	1,51	0,35	282 543 zł/QALY	550,47 zł	2 201,88 zł
5b	112 297 zł	12 786 zł	99 511 zł	1,91	1,54	0,36	274 025 zł/QALY	568,49 zł	2 273,98 zł
6a	111 861 zł	12 710 zł	99 151 zł	1,88	1,52	0,36	274 801 zł/QALY	566,57 zł	2 266,26 zł
6b	120 101 zł	13 665 zł	106 436 zł	1,88	1,52	0,36	294 993 zł/QALY	527,71 zł	2 110,86 zł
7a	112 297 zł	12 786 zł	99 511 zł	2,04	1,65	0,38	261 104 zł/QALY	598,08 zł	2 392,34 zł

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV + CT	CT	BEV + CT vs CT	BEV + CT	CT	BEV + CT vs CT		opak. 100 mg	opak. 400 mg
7b	112 297 zł	12 786 zł	99 511 zł	1,68	1,35	0,33	298 236 zł/QALY	519,96 zł	2 079,82 zł
8	112 297 zł	12 786 zł	99 511 zł	1,83	1,45	0,38	260 162 zł/QALY	600,36 zł	2 401,43 zł
9	124 414 zł	12 865 zł	111 549 zł	1,88	1,52	0,36	309 164 zł/QALY	502,19 zł	2 008,75 zł
10a	112 265 zł	12 354 zł	99 910 zł	1,88	1,52	0,36	276 907 zł/QALY	560,17 zł	2 240,70 zł
10b	112 330 zł	13 218 zł	99 112 zł	1,88	1,52	0,36	274 693 zł/QALY	569,12 zł	2 276,48 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Podst	112 325 zł	12 788 zł	99 537 zł	1,88	1,52	0,36	275 872 zł/QALY	564,35 zł	2 257,42 zł
1	112 248 zł	12 731 zł	99 517 zł	1,72	1,41	0,32	311 916 zł/QALY	495,82 zł	1 983,30 zł
2	113 302 zł	13 070 zł	100 232 zł	2,23	1,78	0,45	221 949 zł/QALY	708,45 zł	2 833,80 zł
3a	112 216 zł	12 707 zł	99 509 zł	1,68	1,37	0,31	324 216 zł/QALY	475,94 zł	1 903,78 zł
3b	112 265 zł	12 744 zł	99 522 zł	1,77	1,44	0,33	301 465 zł/QALY	514,01 zł	2 056,04 zł
3c	112 142 zł	12 641 zł	99 501 zł	1,54	1,25	0,29	340 328 zł/QALY	452,07 zł	1 808,28 zł
4a	112 274 zł	12 707 zł	99 567 zł	1,80	1,39	0,41	240 532 zł/QALY	651,51 zł	2 606,06 zł
4b	112 385 zł	12 833 zł	99 552 zł	1,99	1,60	0,39	256 786 zł/QALY	608,44 zł	2 433,76 zł
5a	112 325 zł	12 788 zł	99 537 zł	1,86	1,51	0,35	282 617 zł/QALY	550,18 zł	2 200,71 zł
5b	112 325 zł	12 788 zł	99 537 zł	1,91	1,54	0,36	274 097 zł/QALY	568,20 zł	2 272,81 zł
6a	111 889 zł	12 712 zł	99 177 zł	1,88	1,52	0,36	274 873 zł/QALY	566,27 zł	2 265,10 zł
6b	120 131 zł	13 667 zł	106 464 zł	1,88	1,52	0,36	295 071 zł/QALY	527,42 zł	2 109,69 zł
7a	112 325 zł	12 788 zł	99 537 zł	2,04	1,65	0,38	261 173 zł/QALY	597,79 zł	2 391,17 zł
7b	112 325 zł	12 788 zł	99 537 zł	1,68	1,35	0,33	298 314 zł/QALY	519,66 zł	2 078,65 zł
8	112 325 zł	12 788 zł	99 537 zł	1,83	1,45	0,38	260 231 zł/QALY	600,06 zł	2 400,26 zł
9	124 442 zł	12 867 zł	111 575 zł	1,88	1,52	0,36	309 236 zł/QALY	501,93 zł	2 007,71 zł

Scen.	Koszty				QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV + CT	CT	BEV + CT vs CT	BEV + CT	CT	BEV + CT vs CT	opak. 100 mg		opak. 400 mg	
10a	112 292 zł	12 356 zł	99 937 zł	1,88	1,52	0,36	276 979 zł/QALY	559,88 zł	2 239,53 zł	
10b	112 358 zł	13 220 zł	99 138 zł	1,88	1,52	0,36	274 766 zł/QALY	568,83 zł	2 275,31 zł	

5.3. Podsumowanie

Scenariuszem minimalnym analizy, zarówno w wariancie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS oraz bez względu na perspektywę analizy jest scenariusz 2, w którym testowano wartości stóp dyskontowych – 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych. Przyjęcie alternatywnych wartości dyskontowania powoduje obniżenie wartości współczynnika o 20%.

Znaczący wpływ na wyniki analizy ma sposób wyboru i dopasowanie danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentek z RSM, w szczególności przyjęcie długoterminowych danych na podstawie ekstrapolacji przeżycia pacjentek z badania GOG-240 (scenariusz 3c) generuje wzrost współczynnika ICUR o 23% i stanowi scenariusz maksymalny analizy, zarówno w wariancie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS oraz bez względu na perspektywę analizy.

Wybór pozostałych zestawów alternatywnych parametrów modelu nie miał znaczącego wpływu na wyniki analizy.

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny [4].

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dla bewacyzumabu stosowanego w zaawansowanym raku szyjki macicy. Analiza kosztów-użyteczności Phippen 2015 [27] oceniała bewacyzumab stosowany z paklitakselem i cisplatyną w porównaniu z paklitakselem i cisplatyną u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Publikacja Minion 2015 [25] to analiza kosztów-użyteczności porównująca stosowanie schematu BEV + CT z CT wśród pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Analiza SMC No. 1135/16 [44] oceniała bewacyzumab stosowany z paklitakselem i cisplatyną w porównaniu z paklitakselem i cisplatyną oraz paklitakselem i karboplatiną u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Publikacja pCODR 2015 [65] to analiza kosztów-użyteczności porównująca stosowanie schematu BEV + CT z CT wśród pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Podobnie jak niniejsza analiza, odnalezione publikacje opierały się na wynikach badania GOG-240. Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Różnica w QALY dla porównania BEV + CIS + PAX z CIS + PAX wynosiła odpowiednio 0,31 i 0,35 w analizie Phippen 2015 i w niniejszej analizie. Wyniki analizy Phippen 2015 są zatem zbieżne

z wynikami przeprowadzonej analizy. Niewielka różnica pomiędzy wynikami może wynikać z odmiennego sposobu modelowania oraz przyjęcia danych o użytecznościach i dyskontowaniu.

Niższa różnica w QALY w publikacji Minion 2015 w porównaniu z wynikami niniejszej analizy wynika zapewne z krótszego horyzontu czasowego przyjętego w tejże analizie (5 lat vs dożywni).

W analizie SMC No. 1135/16 [44] różnica w QALY dla porównania BEV + CIS + PAX ze schematem karboplatyna+PAX wynosiła 0,38. W analizie tej nie podano różnicy QALY dla porównania BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX.

W analizie pCODR 2015 [65] różnica w QALY dla porównania BEV + CT vs CT wynosiła od 0,192 do 0,278. Niższa różnica w QALY w porównaniu z wynikami niniejszej analizy wynika zapewne z krótszego horyzontu czasowego przyjętego w tejże analizie (10 lat vs dożywni).

Tabela 60.
Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności

	Porównanie	ΔQALY
Niniejsza analiza	BEV+CT vs CT	0,36
	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	0,35
	BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	0,37
Phippen 2015 [27]	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	0,31
Minion 2015 [25]	BEV + CT vs CT	0,25
SMC No. 1135/16 [44]	BEV + CIS + PAX vs karboplatyna + PAX	0,38
pCODR 2015 [65]	BEV + CT vs CT	0,192 – 0,278

7. Podsumowanie i wnioski

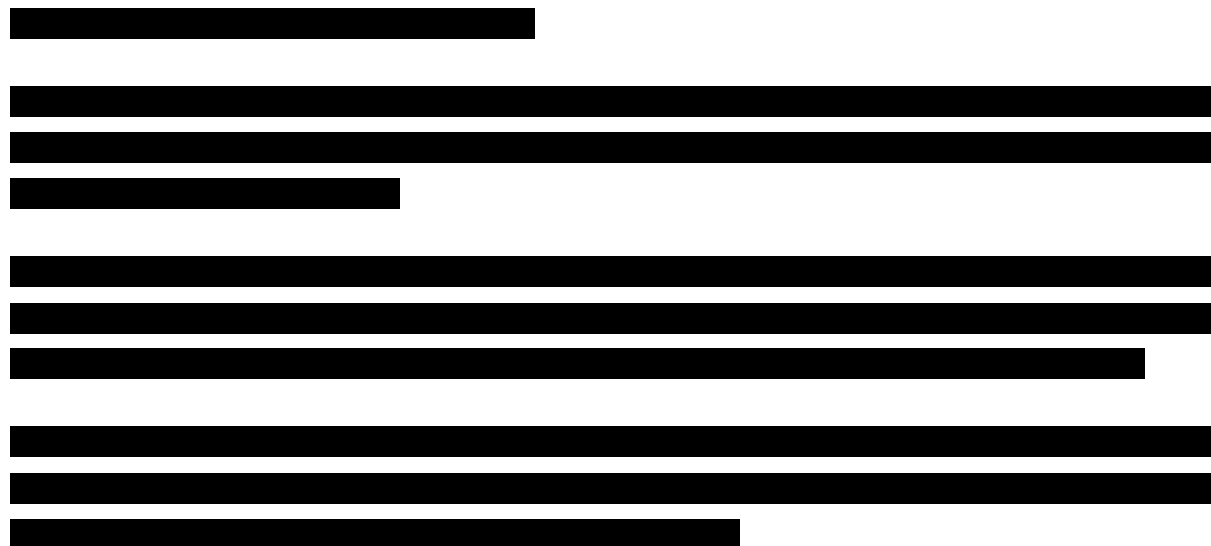
Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności bewacyzumabu (BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg. W ramach CT stosowano paklitaksel (PAX) dodany do cisplatyny (CIS) lub do topotekanu (TOP).

Wyniki

Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi 1,88 QALY dla schematu BEV + CT oraz 1,52 QALY dla schematu CT. Różnica w QALY wynosi 0,36.

Oszacowana w modelu średnia długość życia wynosi 2,75 LY dla BEV + CT oraz 2,25 LY dla CT. Różnica w długości życia wynosi 0,51 LY.



Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab dodany do CT a schematem CT wynosi 99,5 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 99,5 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem dodanym do CT, zamiast samego schematu CT, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 275,8 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i 275,9 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Uzyskanie dodatkowego LY w przypadku zastosowania terapii BEV + CT, zamiast samego schematu CT, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 196,6 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Wnioski końcowe

Terapia bewacyzumabem skojarzonym z chemioterapią charakteryzuje się znacząco wyższą skutecznością od stosowania samej chemioterapii. Wyższa skuteczność ocenianej terapii przekłada się na – uzyskane w ramach obliczeń analizy – wyższe wyniki w zakresie generowanych lat życia oraz lat życia skorygowanych jego jakością.

Zgodnie z wynikami analizy kosztów-użyteczności terapia bewacyzumabem dodanym do chemioterapii jest skuteczniejsza i droższa od aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych. ■

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka ICUR wynosi 276 tys. zł i przekracza przyjęty próg opłacalności (147 024 zł).

Wprowadzenie finansowania bewacyzumabu w ramach programu lekowego rozszerzyłoby spektrum dostępnych opcji terapeutycznych pacjentkom z zaawansowanym RSM o terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z obecnie stosowanymi interwencjami. Dodatkowo należy wskazać, że biorąc pod uwagę pozytywne opinie AOTMiT dotyczące finansowania leku Avastin w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w ocenianej populacji istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.

8. Ograniczenia

- Brak jest danych polskich o charakterystyce początkowej pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Początkowy wiek pacjentek przyjęto na podstawie badania GOG-240, a średnią masę ciała i wzrost na podstawie średnich wartości tych parametrów w ogólnej populacji polskiej kobiet (dane GUS).
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia (PFS, OS i długość terapii) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badania GOG-240. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.
- Ze względu na brak wiarygodnych danych EQ-5D dotyczących użyteczności pacjentek w stanie „PFS”, dokonano mapowania danych z kwestionariusza FACT-G z badania GOG-240 na wartości EQ-5D. Żaden z odnalezionych algorytmów mapowania nie został opracowany i zwalidowany w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy.
- Spadek użyteczności dla stanu zdrowia „Progresja” w porównaniu z „PFS” określono na podstawie badań dla raka jajnika oraz raka piersi. Nie odnaleziono wiarygodnych danych o użyteczności pacjentek z rakiem szyjki macicy, u których wystąpiła progresja.
- W celu uproszczenia obliczeń w modelu i ograniczenia zasobu danych niezbędnych do jego opracowania w analizie nie modelowano kolejnych linii leczenia po przerwaniu terapii BEV + CT i CT. Zgodnie z wynikami badania GOG-240 leczenie takie stosowano jedynie u części chorych, która była większa w ramieniu komparatora (23% w ramieniu BEV + CT i 31% w ramieniu CT).

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności bewacyzumabu (BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg. W ramach CT stosowano paklitaksel (PAX) dodany do cisplatyny (CIS) lub do topotekanu (TOP).

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których dokonano wyboru komparatorów oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią standardową. Na podstawie wyników analizy klinicznej określono ponadto metodykę niniejszej analizy – w celu oceny opłacalności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią względem samej chemioterapii zastosowano analizę kosztów-użyteczności opartą na modelowaniu wyników zdrowotnych i ekonomicznych w dożywotnym horyzoncie czasowym

Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią jest interwencją o udowodnionej skuteczności u pacjentek z przetrwałym, pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) lub nawrotowym RSM. Zgodnie z badaniem randomizowanym GOG-240, bewacyzumab dodany do chemioterapii standardowej w porównaniu do samej chemioterapii standardowej charakteryzuje się wyższą skutecznością w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentek. Profil bezpieczeństwa CT + BEV jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa samej chemioterapii.

Na potrzeby niniejszej analizy zbudowano model ekonomiczny, który prognozuje przebieg zaawansowanego raka szyjki macicy i umożliwia ocenę opłacalności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią. Każdy model jest tylko uproszczeniem rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Dołożono wszelkich starań, aby zapewnić jak najwyższą wiarygodność wykorzystanych danych oraz jak najlepiej oddać specyfikę polskiego systemu ochrony zdrowia. Dodatkowo należy zauważyć, iż wyniki uzyskane w niniejszym modelu są podobne do wyników innych analiz ekonomicznych dla bewacyzumabu dodanego do chemioterapii w zaawansowanym RSM.

Jednocześnie wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz całkowitego przeżycia u pacjentek

stosujących bewacyzumab przekłada się na wyższe wartości QALY oraz LY w porównaniu ze stosowaniem samej chemioterapii.

Należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia związane z zastosowaniem QALY w chorobach nowotworowych. U pacjentów w stanach terminalnych niektóre kluczowe założenia QALY nie są spełnione. Ponadto, ze względu na swoją konstrukcję, QALY nie doszacowuje korzyści zdrowotnych w stanach terminalnych, nie uwzględnia też niektórych korzyści uznawanych przez pacjentów chorych na raka za ważne [66].

Dodatkowo niepewność przyjętych wartości użyteczności może wskazywać, że podejście z zastosowaniem LYG (zyskane lata życia) zamiast QALY będzie bardziej wiarygodne i adekwatne. Podejście takie generuje wyższą opłacalność bewacyzumabu niż zastosowanie QALY w obliczeniach.

Obecnie, spośród leków stosowanych u pacjentek z rakiem szyjki macicy, z budżetu państwa finansowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna, cisplatylna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, paklitaksel, topotekan (i.v.), winkrystyna oraz winorelbina [45]. W przerzutowym, przetrwałym (stadium IVB) lub nawrotowym RSM w pierwszej kolejności zaleca się chemioterapie oparte na platynie. Wśród innych opcji wymieniane są terapie topotekaniem w skojarzeniu z paklitakselem. Pacjentki nie mają zatem dostępu do terapii z zastosowaniem leków nowszej generacji, takich jak bewacyzumab.

Do maja 2014 r. bewacyzumab u pacjentek z RSM był finansowany z budżetu państwa w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenie chemioterapii niestandardowej”. Aktualnie lek ten nie jest refundowany w RSM z wyjątkiem pojedynczych przypadków finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych, które jest procedurą trudną w przeprowadzeniu i niegwarantującą sukcesu. Bewacyzumab jest natomiast finansowany w ramach programów lekowych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48) oraz zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20) [45]. Ze względu na niepodważalną skuteczność bewacyzumabu w populacji pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym RSM, popartą wysokiej jakości badaniem randomizowanym, przywrócenie finansowania terapii z użyciem bewacyzumabu u pacjentek z zaawansowanym RSM wydaje się w pełni uzasadnione. Fakt ten znalazł potwierdzenie w pozytywnych opiniach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji o zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin® (bewacyzumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniach:

- rozsiały płatynooporny neuroendokrynnny rak szyjki macicy (ICD-10: C53) [67];
- rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8) (rak płaskonabłonkowy szyjki macicy w IV stadium z rozsiewem do węzłów chłonnych) [68];
- rozsiały gruczołowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53) [69],

które są objęte populacją pacjentek kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem w ramach proponowanego programu lekowego.

Polska posiada jeden z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych wśród pacjentek z RSM (ok. 54%) w stosunku do krajów europejskich (ok. 67%) [70]. Wprowadzenie finansowania bewacyzumabu w ramach programu lekowego rozszerzyłoby spektrum dostępnych opcji terapeutycznych pacjentkom z zaawansowanym RSM o terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z obecnie stosowanymi interwencjami.

10. Bibliografia

1. ██████████ (2020) Analiza problemu decyzyjnego. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub z paklitakselem i topotecanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. HTA Consulting 2020.
2. ██████████ (2020) Analiza kliniczna. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub z paklitakselem i topotecanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. HTA Consulting 2020.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>.
4. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - 2016. Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU2011220696&type=3.
6. Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB cervical cancer. NICE technology appraisal guidance 183. Issued: October 2009. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta183/resources/topotecan-for-the-treatment-of-recurrent-and-stage-ivb-cervical-cancer-pdf-82598494462405>.
7. Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – AOTMiT. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wys-progu/> (5.2.2020).
8. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 2006.
9. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> (5.2.2020).
10. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html> (5.2.2020).
11. Cornell University - Body Surface Area. Dostęp: <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm> (21.9.2015).
12. Latimer N. (2011) NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations along side clinical trials-extrapolation with patient-level data. Dostęp: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
13. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, DiSaia PJ, Copeland LJ, Creasman WT, Stehman FB, Brady MF, i in. (2017) Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *The Lancet* 390(10103):1654–1663.
14. National Cancer Institute. SEER Stat Fact mortality table: Cervix Uteri Cancer. Dostęp: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> (21.2.2020).
15. Davy MLJ, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. (2003) Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. *Obstet Gynecol* 101(1):38–45.
16. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)“.
17. PubMed home. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
18. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/>.
19. (2015) Systematic Literature Review in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. Roche 2015.
20. Zhao Z-M, Pan X-F, Lv S-H, Xie Y, Zhang S-K, Qiao Y-L, Qi X-R, Yang C-X, Zhao F-H. (2014) Quality of life in women with cervical precursor lesions and cancer: a prospective, 6-month, hospital-based study in China. *Chinese Journal of Cancer*.
21. Hildebrandt T, Thiel FC, Fasching PA, Graf C, Bani MR, Loehberg CR, Schrauder MG, Jud SM, Hack CC, Beckmann MW, Lux MP. (2014) Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany. *Anticancer Res.* 34(2):829–835.

22. Jewell EL, Smrka M, Broadwater G, Valea F, Davis DM, Nolte KC, Valea R, Myers ER, Samsa G, Havrilesky LJ. (2011) Utility scores and treatment preferences for clinical early-stage cervical cancer. *Value Health* 14(4):582–586.
23. Einstein MH, Rash JK, Chappell RJ, Swietlik JM, Hollenberg JP, Connor JP. (2012) Quality of life in cervical cancer survivors: patient and provider perspectives on common complications of cervical cancer and treatment. *Gynecol. Oncol.* 125(1):163–167.
24. ACTION Study Group. (2017) Health-related quality of life and psychological distress among cancer survivors in Southeast Asia: results from a longitudinal study in eight low- and middle-income countries. *BMC Med* 15(1):10.
25. Minion LE, Bai J, Monk BJ, Robin Keller L, Ramez EN, Forde GK, Chan JK, Tewari KS. (2015) A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 137(3):490–496.
26. Phippen NT, Leath CA, Miller CR, Lowery WJ, Havrilesky LJ, Barnett JC. (2013) Are supportive care-based treatment strategies preferable to standard chemotherapy in recurrent cervical cancer? *Gynecologic Oncology* 130(2):317–322.
27. Phippen NT, Leath CA, Havrilesky LJ, Barnett JC. (2015) Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: Is it cost-effective? *Gynecologic Oncology* 136(1):43–47.
28. Chen LA, Kim J, Boucher K, Terakedis B, Williams B, Nickman NA, Gaffney DK. (2015) Toxicity and cost-effectiveness analysis of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for postoperative treatment of gynecologic cancers. *Gynecol. Oncol.* 136(3):521–528.
29. Kim H, Rajagopalan MS, Beriwal S, Huq MS, Smith KJ. (2015) Cost-effectiveness analysis of 3D image-guided brachytherapy compared with 2D brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy* 14(1):29–36.
30. Lesnock JL, Farris C, Beriwal S, Krivak TC. (2013) Upfront treatment of locally advanced cervical cancer with intensity modulated radiation therapy compared to four-field radiation therapy: a cost-effectiveness analysis. *Gynecol. Oncol.* 129(3):574–579.
31. Lee JY, Kim Y, Lee TJ, Jeon YW, Kim K, Chung HH, Kim HJ, Park SM, Kim JW. (2015) Cost-effectiveness of para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 26(3):171–178.
32. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. (2005) Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ* 6(2):124–130.
33. Refaat T, Choi M, Gaber G, Kiel K, Mehta M, Gradishar W, Small W. (2014) Markov model and cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 37(5):480–485.
34. Brown RE, Hutton J. (1998) Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 9(10):899–907.
35. Lachance JA, Stukenborg GJ, Schneider BF, Rice LW, Jazaeri AA. (2008) A cost-effective analysis of adjuvant therapies for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 108(1):77–83.
36. Hall PS, Hulme C, McCabe C, Oluboyede Y, Round J, Cameron DA. (2011) Updated cost-effectiveness analysis of trastuzumab for early breast cancer: a UK perspective considering duration of benefit, long-term toxicity and pattern of recurrence. *Pharmacoeconomics* 29(5):415–432.
37. Cheung Y-B, Thumboo J, Gao F, Ng G-Y, Pang G, Koo W-H, Sethi V-K, Wee J, Goh C. (2009) Mapping the English and Chinese Versions of the Functional Assessment of Cancer Therapy–General to the EQ-5D Utility Index. *Value in Health* 12(2):371–376.
38. Dobrez D, Cella D, Pickard AS, Lai J-S, Nickolov A. (2007) Estimation of Patient Preference-Based Utility Weights from the Functional Assessment of Cancer Therapy—General. *Value in Health* 10(4):266–272.
39. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, Rowen D, Tosh J, Tsuchiya A, Evans P, Devianee Keetharuth A, Brazier J. (2014) Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technology Assessment* 18(9):.
40. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. (2015) Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping From Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Medical Decision Making*.
41. Teckle P, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B, Gelmon K, Peacock S. (2013) Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health and Quality of Life Outcomes* 11(1):203.
42. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 95(6):683–690.
43. Al-Dakkak I, Borrill J, Murphy E, Posnett J, Zhang Y. A systematic review of health state utility values for advanced ovarian cancer. *ISPOR 17th Annual European Congress*; listopad 2014; Amsterdam, The Netherlands. .

44. Scottish Medicines Consortium - bevacizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Avastin®) SMC No. (1135/16). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1317/bevacizumab__avastin__final_april_2016_for_website.pdf.
45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
46. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7613.html>.
47. Zarządzenie Nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-162020dgl,7120.html> (5.3.2020).
48. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-242020dgl,7135.html> (5.3.2020).
49. Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: [/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1802019dgl,7102.html](https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1802019dgl,7102.html) (14.2.2020).
50. Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: [/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1822019dsoz,7104.html](https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1822019dsoz,7104.html) (5.3.2020).
51. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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. Dostęp: [/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252020dsoz,7136.html](https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252020dsoz,7136.html) (5.3.2020).
52. Zarządzenie Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: [/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-232020dsoz,7134.html](https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-232020dsoz,7134.html) (5.3.2020).
53. Szawłowski A, Pertkiewicz M, Drews M, Dziki A, Krasnodębski I, Kulig J, Lampe P, Stojcev Z, Wallner G, Zegarski W. (2008) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Przetoki układu pokarmowego u chorych leczonych z powodu nowotworów: diagnostyka i leczenie. *Nowotwory Journal of Oncology* 58(5):447–460.
54. Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1842019dsoz,7106.html>.
55. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyki - katalog grup JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (24.2.2020).
56. Baranowski W, Rogowski A. (2013) Naprawa przetoki pęcherzowo-pochwowej. *Ginekologia po Dyplomie* 15(6):43–46.
57. Rechberger T, Postawski K, Romanek K, Bartuzi A. (2010) Przetoki pęcherzowo-pochwowe – aktualna strategia postępowania. *Ginekol Pol.* 81:452–456.
58. Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, Kus K, Paczkowska A. (2010) Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego - badanie pilotażowe. *Arterial Hypertension* 14(6):460–473.
59. Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A. (2008) DEcyzje TErapeutyczne w leczeniu Nadciśnienia Tętniczego w Polsce — wyniki badania DETENT. *Arterial Hypertension* 12(6):408–418.
60. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (18.2.2020).
61. Potemski P, Duchnowska R, Kowalski DM, Łacko A. Zaburzenia układu krwiotwórczego *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok* 2013.
62. Munshi HG, Montgomery RB. (2000) Severe neutropenia. *West J Med* 172(4):248–252.
63. Podolak-Dawidziak M, Filipczyk-Cisarż E, Kiejna A, Kiełbiński M, Krzakowski M, Kubler A, Kuliczkowski K, Urbaniak-Kujda D. Postępowanie wspomagające w onkologii *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych* 2003.

64. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 370(8):734–743.
65. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report - Bevacizumab (Avastin) for Cervical Cancer, March 23, 2015. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastin-cc-fn-egr.pdf>.
66. Łanda K. Sens oceny wartościującej względem proggu opłacalności w onkologii. Dostęp: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/7.-krzysztof-landa-sens-oceny-wartosciujacej-wzgle-dem-progu-oplacalnosci-w-onkologii.pdf>.
67. Avastin, bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml, we wskazaniu: rozsiany platinoooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6241-185-2019-zlc> (28.2.2020).
68. Avastin, bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml, we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6414-266-2019-zlc> (28.2.2020).
69. Avastin, bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml, we wskazaniu: rozsiany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6428-273-2019-zlc> (28.2.2020).
70. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak A, Tacikowska M. Nowotwory kobiece układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf.
71. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (28.2.2020).
72. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (28.2.2020).
73. CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (28.2.2020).
74. Zlecenia MZ - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015> (28.2.2020).
75. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Public Summary Documents by Product. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> (28.2.2020).
76. Home. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (28.2.2020).
77. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (28.2.2020).
78. EMBASE. Dostęp: <http://www.elsevier.com/solutions/embase>.
79. Klag N, Walter AC, Sheely KM, Manahan KJ, Geisler JP. (2016) Is the routine use of bevacizumab in the treatment of women with advanced or recurrent cancer of the cervix sustainable? *Clinicoecon Outcomes Res* 8:287–291.
80. McKim A, Walter AC, Sheely KM, Manahan KJ, Geisler JP. (2016) An economic analysis of cisplatin alone versus cisplatin doublets in the treatment of women with advanced or recurrent cervical cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 37(3):353–356.
81. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 110/2016. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/AW/110_AW_2_OT_4351_17_%20AVASTIN_RSM_2016.06.24.pdf.
82. Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/110/AWA/110_OT_4351_17_2016_AVASTIN_RSM_2016.06.24.pdf.
83. BEVACIZUMAB solution for IV use, 100mg in 4ml and 400mg in 16ml Avastin®, Roche Products Pty Ltd - Public Summary Document - March 2016 PBAC Meeting. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/bevacizumab-psd-march-2016.pdf>.
84. Rose PG, Lappas PT. (2000) Analysis of the Cost Effectiveness of Concurrent Cisplatin-Based Chemoradiation in Cervical Cancer: Implications from Five Randomized Trials. *Gynecologic Oncology* 78(1):3–6.

85. Geisler JP, Swathirajan J, Wood KL, Manahan KJ. (2012) Treatment of Advanced or Recurrent Cervical Cancer with Cisplatin or Cisplatin Containing Regimens: A Cost Effective Analysis. *Journal of Cancer* 3:454–458.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka pacjentek w badaniu GOG-240 oraz charakterystyka ogólna kobiet w Polsce (dane GUS)	21
Tabela 2.	Charakterystyka pacjentek wykorzystana w analizie	21
Tabela 3.	Ocena dopasowania funkcji parametrycznych - PFS	23
Tabela 4.	Ocena dopasowania funkcji parametrycznych - OS	26
Tabela 5.	5-letnie przeżycie pacjentek z rakiem szyjki macicy według bazy SEER	27
Tabela 6.	Długoterminowe przeżycie pacjentek w stadium IV RSM z badania Davy 2003	27
Tabela 7.	Częstość występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych	32
Tabela 8.	Częstość uwzględnionych działań niepożądanych – odsetki uwzględnione w analizie	32
Tabela 9.	Przyczyny przerwania leczenia w badaniu GOG-240	33
Tabela 10.	Dawkowanie leków użytych w modelu ekonomicznym	37
Tabela 11.	Użyteczności z badania Zhao 2014 dotyczące pacjentek z RSM	38
Tabela 12.	Wskaźniki użyteczności stanów zdrowia raportowane w badaniu Hildebrandt 2014	38
Tabela 13.	Użyteczności raportowane w badaniu Minion 2015	39
Tabela 14.	Użyteczności przyjęte w analizie Chen 2015	40
Tabela 15.	Użyteczności przyjęte w analizie Kim 2015	41
Tabela 16.	Użyteczności przyjęte w analizie Lesnock 2013	41
Tabela 17.	Użyteczności przyjęte w analizie Lee 2015	42
Tabela 18.	Użyteczności raportowane w badaniu Jewell 2011	42
Tabela 19.	Użyteczności stanów zdrowia w badaniu Einstein 2012	43
Tabela 20.	Charakterystyka odnalezionych algorytmów mapowania	46
Tabela 21.	Wartości EQ-5D otrzymane na podstawie danych FACT-G z badania GOG-240 przy wykorzystaniu omówionych algorytmów mapowania	46
Tabela 22.	Spadki użyteczności stanu zdrowia po progresji na podstawie publikacji Al-Dakkak oraz Lloyd 2006	47
Tabela 23.	Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej	48
Tabela 24.	Koszty leków zawierających bewacyzumab bez RSS	48
Tabela 25.	Koszty leków zawierających bewacyzumab z RSS	49
Tabela 26.	Leki zawierające cisplatynę - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku	49
Tabela 27.	Leki zawierające topotekan - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku	50
Tabela 28.	Leki zawierające paklitaksel - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku	50
Tabela 29.	Średni koszt za mg substancji czynnej na podstawie danych za okres styczeń-grudzień 2019 - Komunikat DGL	51
Tabela 30.	Koszty leków na 3-tygodniowy cykl terapii	52
Tabela 31.	Jednostkowe koszty podania leków	52
Tabela 32.	Koszt podania leków na cykl terapii	53
Tabela 33.	Koszt monitorowania pacjentów w ramach programu lekowego	54
Tabela 34.	Koszt monitorowania chemioterapii	55
Tabela 35.	Koszt monitorowania pacjenta w ramach chemioterapii na cykl modelu	55
Tabela 36.	Tygodniowy koszt monitorowania pacjentek leczonych przyjęty w analizie	55
Tabela 37.	Koszt wizyty u onkologa	56
Tabela 38.	Tygodniowy koszt monitorowania pacjentek z progresją przyjęty w analizie	56
Tabela 39.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu przetoki żołądkowo-jelitowej w stopniu 2-3	58
Tabela 40.	Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem chirurgicznym przetoki żołądkowo-jelitowej	58

Tabela 41.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu przetoki moczowo-płciowej w stopniu 2	58
Tabela 42.	Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem przetoki moczowo-płciowej	59
Tabela 43.	Specjalistyczne porady ambulatoryjne – nadciśnienie tętnicze	59
Tabela 44.	Koszty wizyt specjalistycznych – nadciśnienie tętnicze	60
Tabela 45.	Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego	60
Tabela 46.	Koszty leczenia nadciśnienia tętniczego	61
Tabela 47.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu neutropenii w stopniu ≥ 4	61
Tabela 48.	Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii	62
Tabela 49.	Koszt hospitalizacji w leczeniu epizodu związanego z powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi ≥ 3	62
Tabela 50.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie	64
Tabela 51.	Tygodniowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	64
Tabela 52.	Wyniki kliniczne	66
Tabela 53.	Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS	66
Tabela 54.	Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz ceny progowe	67
Tabela 55.	Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS	68
Tabela 56.	Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz ceny progowe	68
Tabela 57.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – dla porównań BEV + CT vs CT	70
Tabela 58.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – porównanie BEV + CT vs CT	72
Tabela 59.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – porównanie BEV + CT vs CT	74
Tabela 60.	Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności	79
Tabela 61.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	94
Tabela 62.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	97
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie COCHRANE	98
Tabela 64.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach danych medycznych	99
Tabela 65.	Strategia wyszukiwania algorytmów mapujących FACT-G na EQ-5D w bazie PubMed	102
Tabela 66.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	104
Tabela 67.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	107
Tabela 68.	Wyniki kliniczne dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	111
Tabela 69.	Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	112
Tabela 70.	Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz ceny progowe dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	113
Tabela 71.	Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	113
Tabela 72.	Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz ceny progowe dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	114
Tabela 73.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	115
Tabela 74.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – porównanie BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	117
Tabela 75.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – porównanie BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	119
Tabela 76.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – porównanie BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	121

Tabela 77. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – porównanie BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	123
---	-----

Spis wykresów

Wykres 1. Czas wolny od progresji – porównanie rozkładów parametrycznych wykorzystanych w modelu z krzywymi Kaplana-Meiera z badania GOG-240.....	24
Wykres 2. Porównanie krzywych PFS z pracy Tewari 2017 oraz uśrednionych krzywej Kaplana-Meiera dla PFS z oryginalnego modelu	25
Wykres 3. Porównanie dotyczące OS z badania GOG-240, badania Davy 2003 i bazy SEER	28
Wykres 4. Krzywa OS z badania Davy 2003 i dopasowany do danych rozkład Weibulla	29
Wykres 5. Całkowite przeżycie zgodne z bazą SEER wraz z dopasowanymi rozkładami	30
Wykres 6. Przeżycie całkowite – porównanie krzywych parametrycznych z dopasowanymi ogonami z bazy SEER wykorzystanych w modelu z krzywymi Kaplana-Meiera z badania GOG-240.....	31
Wykres 7. Czas trwania leczenia BEV w schemacie BEV + CIS + PAX – porównanie krzywych	34
Wykres 8. Czas trwania leczenia CIS+PAX w schemacie BEV + CIS + PAX – porównanie krzywych	35
Wykres 9. Czas trwania leczenia – schemat BEV + CIS + PAX.....	35
Wykres 10. Czas trwania leczenia – schemat BEV+TOP + PAX	36
Wykres 11. Czas trwania leczenia - schematy CIS + PAX, TOP + PAX	36

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu	15
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych.....	100
Rysunek 3. Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych	102

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 61.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w marcu 2020 roku (rozdz. 3.7)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3, A.2
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<p>8. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <p>9. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>
	Rozdz. 2.9, 4.2, 4.3
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<p>10. 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</p> <p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p>12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>
	Nie dotyczy
	Nie dotyczy
	Nie dotyczy
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	
	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	
	Rozdz. 3.6, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
14. uzasadnienie zakresów zmienności	
	Rozdz. 5
15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	
	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	
	Rozdz. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego dokonano przeglądu systematycznego z uwzględnieniem następujących baz danych medycznych:

- PubMed (w tym MEDLINE) [17],
- Cochrane (*Cochrane Library*) [18],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [71],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [72],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [73],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [74],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [75],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [76],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects; wyszukanie przez CRD, Centre for Reviews and Dissemination*) [77].

W analizie wykorzystano wyniki przeszukania systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych i użyteczności dostarczonego przez Zamawiającego [19], które obejmowało bazy MEDLINE, EMBASE [78] oraz COCHRANE [18]. Dodatkowo uaktualniono przeszukanie bazy COCHRANE oraz MEDLINE, wykorzystując w bazie PubMed taką samą strategię z uwzględnieniem dodatkowych słów kluczowych wymienionych w raporcie [19]. Ograniczono się do badań publikowanych od 1 czerwca 2014 roku. W tabelach poniżej (Tabela 62, Tabela 63) zostały przedstawione zaimplementowane strategie. Przeszukanie zostało przeprowadzone 14 i 16 stycznia 2020 roku.

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1a	cancer of the uterine cervix[Title/Abstract] OR carcinoma of the uterine cervix[Title/Abstract] OR neoplasm of the uterine cervix[Title/Abstract] OR tumor of the uterine cervix[Title/Abstract] OR tumour of the uterine cervix[Title/Abstract] OR carcinoma cervix[Title/Abstract] OR cancer cervix[Title/Abstract] OR tumor cervix[Title/Abstract] OR tumour cervix[Title/Abstract] OR neoplasia cervix[Title/Abstract] OR neoplasm cervix[Title/Abstract] OR carcenogenesis cervix[Title/Abstract]	32 490
#2	cervix cancer*[Title/Abstract] OR cervix tumor*[Title/Abstract] OR cervix tumour*[Title/Abstract] OR cervix neoplas*[Title/Abstract] OR cervix carcinoma*[Title/Abstract] OR cervix carcinogenesis[Title/Abstract] OR cervical cancer*[Title/Abstract] OR cervical tumor*[Title/Abstract] OR cervical tumour*[Title/Abstract] OR cervical carcinoma*[Title/Abstract] OR cervical neoplas*[Title/Abstract] OR cervical carcinogenesis[Title/Abstract] OR cervical intraepithelial neoplas*[Title/Abstract] OR cancer of the cervix[Title/Abstract] OR tumor of the cervix[Title/Abstract] OR tumour of the cervix[Title/Abstract] OR neoplasm of the cervix[Title/Abstract] OR carcinoma of the cervix[Title/Abstract]	70 587

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	"Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	73 283
#4	#1 OR #2 OR #3	99 908
#5	advanced[Title/Abstract] OR metast*[Title/Abstract] OR recur*[Title/Abstract] OR relaps*[Title/Abstract] OR invasive[Title/Abstract] OR persistent[Title/Abstract] OR Stage IVA[Title/Abstract] OR Stage IVB[Title/Abstract]	1 907 878
#6	#4 AND #5	26 637
#7	Quality adjusted life[Title/Abstract] OR quality-adjusted life[Title/Abstract] OR Qaly*[Title/Abstract] OR qald*[Title/Abstract] OR qale*[Title/Abstract] OR qtime*[Title/Abstract] OR sf6D[Title/Abstract] OR sf6D[Title/Abstract] OR short form 6D[Title/Abstract] OR shortform 6D[Title/Abstract] OR sf six D[Title/Abstract] OR sfsixD[Title/Abstract] OR shortform six D[Title/Abstract] OR short form six D[Title/Abstract] OR euroqol[Title/Abstract] OR euro qol[Title/Abstract] OR eq5d[Title/Abstract] OR eq 5d[Title/Abstract] OR (hq[Title/Abstract] OR hqol[Title/Abstract] OR h qol[Title/Abstract] OR hrqol[Title/Abstract] OR hr qol[Title/Abstract] OR hui[Title/Abstract] OR disutili*[Title/Abstract] OR qw[Title/Abstract] OR standard gamble*[Title/Abstract] OR time trade off[Title/Abstract] OR time tradeoff[Title/Abstract] OR health state utility value*[Title/Abstract] OR HSUV[Title/Abstract]	39 843
#8	economic*[Title/Abstract] OR cost*[Title/Abstract] OR pharmaco-economic[Title/Abstract] OR "costs and cost analysis"[Title/Abstract] OR price*[Title/Abstract] OR financ*[Title/Abstract] OR reimburs*[Title/Abstract] OR "cost of illness"[Title/Abstract] OR economic model*[Title/Abstract] OR cost benefit*[Title/Abstract] OR cost effect*[Title/Abstract] OR cost utili*[Title/Abstract] OR fiscal[Title/Abstract] OR expenditure*[Title/Abstract] OR quality adjusted life year*[Title/Abstract] OR quality adjustment[Title/Abstract] OR productivity[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR health technology assessment*[Title/Abstract] OR absenteeism[Title/Abstract] OR readmission*[Title/Abstract] OR resource use*[Title/Abstract] OR claim*[Title/Abstract]	1 001 597
#9	#7 OR #8	1 023 972
#10	(((((("Models, Economic"[Mesh]) OR "Economics"[Mesh]) OR "Health Care Costs"[Mesh]) OR "Health Expenditures"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR "Employer Health Costs"[Mesh]) OR "Drug Utilization"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Hospital Costs"[Mesh] OR "Length of Stay"[Mesh] OR "Patient Readmission"[Mesh] OR Absenteeism[Mesh] OR "Health Resources/utilization"[Mesh] OR "Caregivers/economics"[Mesh])	699 303
#11	#9 OR #10	1 473 841
#12	#6 AND #11	1 093
#13	#12 Filters: published in the last 10 years; English	514
#14	#12 Filters: Publication date from 2014/06/01 to 2020/12/31	319

Data przeszukania: 14 stycznia 2020 roku

a) doda kowe słowa kluczowe wymienione w raporcie

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie COCHRANE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(cervix cancer* or cervix tumor* or cervix tumour* or cervix neoplas* or cervix carcinoma* or cervix carcinogenesis or cervical cancer* or cervical tumor* or cervical tumour* or cervical carcinoma* or cervical neoplas* or cervical carcinogenesis or cervical intraepithelial neoplas*):ti,ab	5 776
#2	("cancer of the cervix" or "tumor of the cervix" or "tumour of the cervix" or "neoplasm of the cervix" or "carcinoma of the cervix"):ti,ab	400
#3	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	1 941
#4	#1 or #2 or #3	6 118
#5	(advanced or metast* or recur* or relaps* or invasive or persistent or Stage IVA or Stage IVB):ti,ab	189 980
#6	#4 and #5	2 530

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#7	(economic* or cost* or pharmacoeconomic or "costs and cost analysis" or price* or financ* or reimburs* or "cost of illness" or economic model* or cost benefit* or cost effect* or cost utili* or fiscal or expenditure* or quality adjusted life year* or QALY or quality adjustment or productivity or budget* or health technology assessment* or absenteeism or readmission* or resource use* or claim*):ti,ab	96 613
#8	(Quality adjusted life OR quality-adjusted life OR Qaly* OR qald* OR qale* OR qtime* OR sf6D OR sf 6D OR short form 6D OR shortform 6D OR sf six D OR sfsixD OR shortform six D OR short form six D OR euroqol OR euro qol OR eq5d OR eq 5d OR hqol OR hqol OR h qol OR hrqol OR hr qol OR hui OR disutili* OR qw b OR standard gamble* OR time trade off OR time tradeoff OR health state utility value* OR HSUV):ti,ab	19 941
#9	(quality near well-being):ti,ab OR (quality near well being):ti,ab OR (quality near wellbeing):ti,ab	1 810
#10	[mh "models, economic"] or [mh economics] or [mh "health expenditures"] or [mh "cost of illness"] or [mh "employer health costs"] or [mh "drug utilization"] or [mh "cost-benefit analysis"] or [mh "hospital costs"] or [mh "length of stay"] or [mh "patient readmission"] or [mh absenteeism]	19 572
#11	#7 or #8 or #9 or #10	116 534
#12	MeSH descriptor: [Health Care Costs] explode all trees	3 358
#13	MeSH descriptor: [Health Resources] explode all trees	416
#14	MeSH descriptor: [Caregivers] explode all trees and with qualifier(s): [Economics - EC] *	43
#15	#12 or #13 or #14	3 655
#16	#11 or #15	116 611
#17	#6 and #16: Publication Year from 2014 to 2020	174
Data przeszukania: 16 stycznia 2020 roku		

Pozostałe bazy przeszukano w celu odnalezienia analiz ekonomicznych 17 stycznia 2020 roku. Poniżej została przedstawiona wykorzystana strategia (Tabela 64).

Tabela 64
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach danych medycznych

Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	bevacizumab	46	0
PBAC	bevacizumab	9	1
SMC	bevacizumab	19	1
DARE	bevacizumab AND cervical cancer	1	0
ISPOR	bevacizumab ^a	141	0
CADTH	bevacizumab	87	1
AOTMiT	bevacizumab	12	1
	bewacyzumab	24	0

Data przeszukania: 17 stycznia 2020

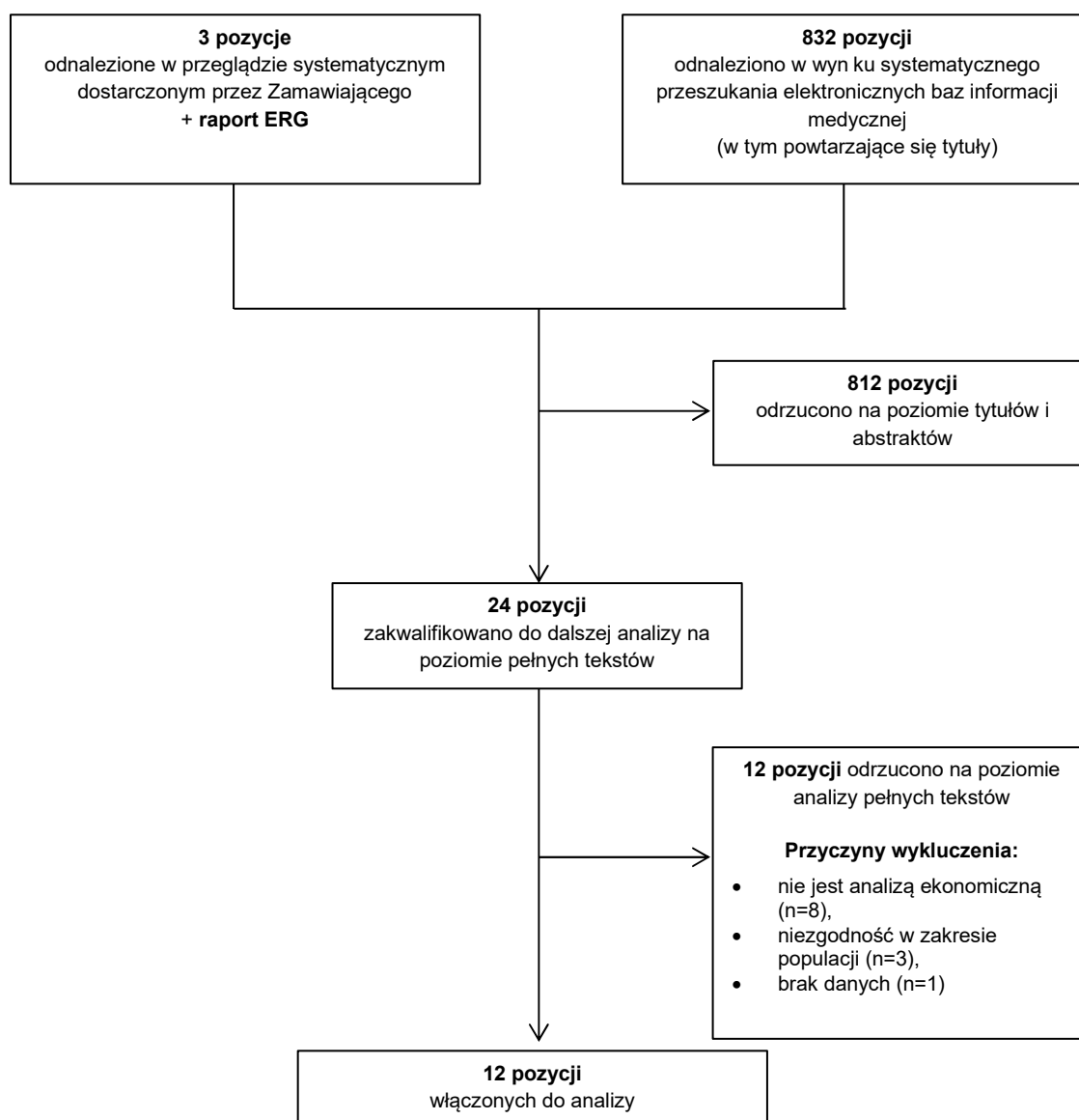
a) Topics and Subtopics: Cost-comparison/Effec iveness/Utility/Benefit Analysis

Łącznie odnaleziono 832 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Do analizy pełnych tekstów włączono dwadzieścia z nich, z czego osiem publikacji: Minion 2015 [25], Phippen 2015 [27], Klag 2016 [79], McKim 2016 [80], Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 110/2016 [81, 82], SMC

No. 1135/16 [44], pCODR 2015 [65] oraz PBAC 03.2016 [83] zostało włączonych do dalszej analizy. Dodatkowo do analizy włączono publikacje Rose 2000 [84], Geisler 2012 [85] oraz Phippen 2013 [26] odnalezione w przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Zamawiającego oraz raport *Evidence Review Group* (ERG) [6].

Na rysunku poniżej (Rysunek 2) przedstawiono dokładny sposób selekcji odnalezionych w ramach przeszukania prac. W rozdziale A.3 znajduje się szczegółowa charakterystyka publikacji włączonych do analizy.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych



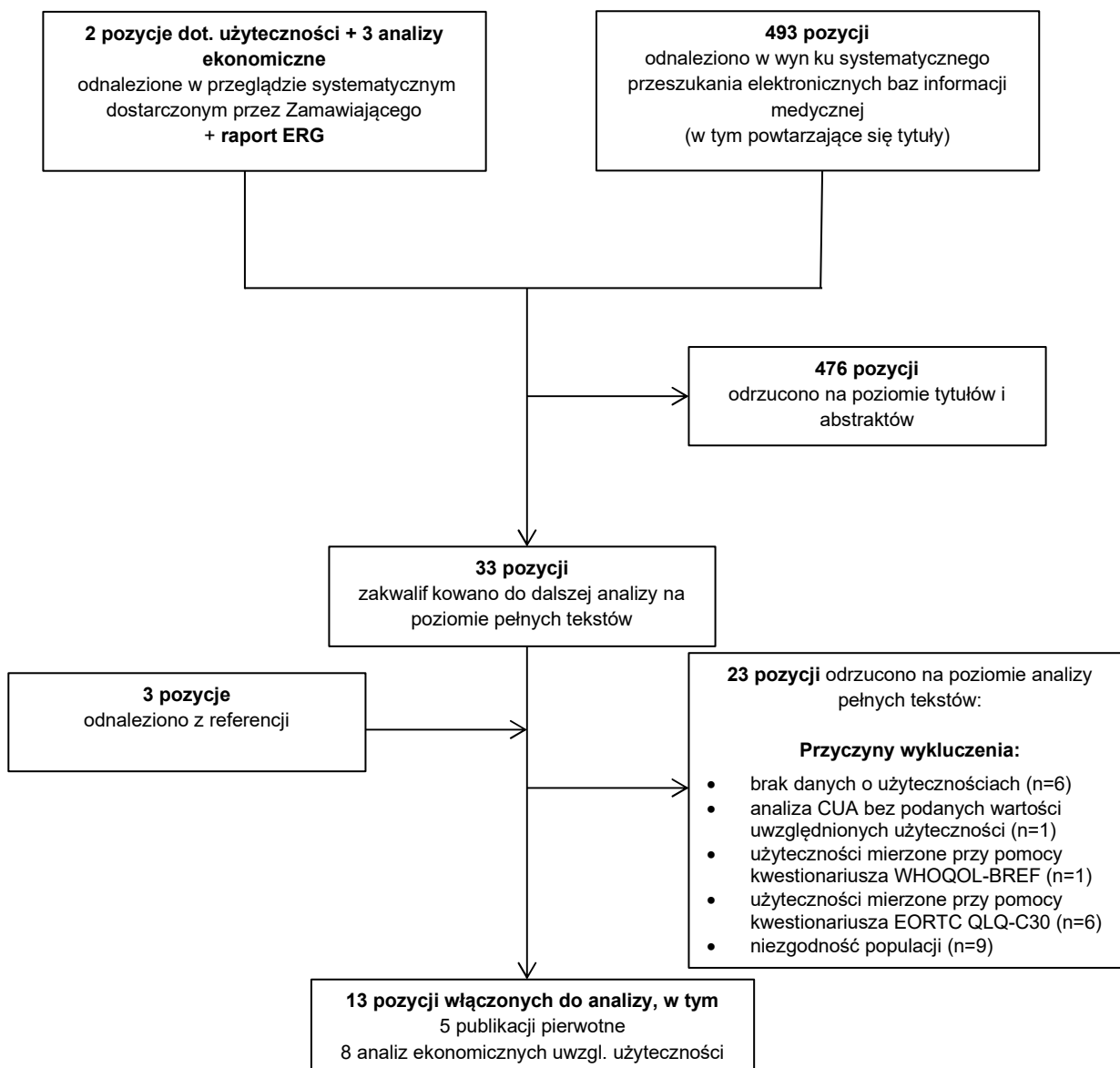
A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy przeszukano bazę PubMed (w tym MEDLINE) [17].

Podobnie jak w przypadku analiz ekonomicznych poszukiwanie badań raportujących użyteczności stanów zdrowia obejmowało uaktualnienie przeszukania systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych i użyteczności dostarczonego przez Zamawiającego [19]. Przeszukanie to obejmowało bazę MEDLINE, EMBASE oraz COCHRANE. Aktualizację przeszukania przeprowadzono 14 i 16 stycznia 2020 roku i dotyczyła baz MEDLINE i COCHRANE. Strategia przeszukania została opisana w poprzednim rozdziale (Tabela 62).

W wyniku aktualizacji przeszukania odnaleziono 493 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 27 publikacji, uwzględniono również 2 pozycje dotyczące użyteczności oraz 3 analizy ekonomiczne odnalezione w przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Zamawiającego oraz raport *Evidence Review Group* (ERG) [6]. Odnaleziono również 3 publikacje w referencjach badań. Ostatecznie w analizie uwzględniono 13 pozycji, w tym 5 publikacji pierwotnych oraz 8 analiz ekonomicznych raportujących użyteczności dla raka szyjki macicy. Poniżej przedstawiono schemat selekcji badań (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych



A.1.3. Mapowanie FACT-G na EQ-5D

W celu odnalezienia algorytmów mapowania skali FACT-G na EQ-5D dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [17]. W poniższej tabeli (Tabela 65) przedstawiono zaimplementowaną strategię.

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania algorytmów mapujących FACT-G na EQ-5D w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((mapping or map or mapped) OR algorithm)	980 244

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	(euroqol OR euro qol OR eq5d OR eq 5d OR time trade-off OR tto)	15 616
#3	(FACT-Cx OR FACT OR FACT-G OR Functional Assessment of Cancer Therapy OR Functional Assessment of Cancer Therapy General OR Functional Assessment of Cancer Therapy Cervix)	232 860
#4	#1 AND #2 AND #3	45

Data przeszukania: 28 stycznia 2020 roku

W wyniku systematycznego przeszukania odnaleziono 45 publikacji z czego 6 zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów. Na podstawie pełnych tekstów odrzucono jedną publikację, do dalszej analizy włączono 5 publikacji opisujących algorytmy mapowania FACT-G na EQ-5D: Longworth 2014 [39], Teckle 2013 [41], Cheung 2009 [37], Dobrez 2007 [38] oraz Young 2015 [40]. Publikacje Longworth 2014 oraz Young 2015 opisują ten sam algorytm.

A.2. Parametry modelu

Tabela 66.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Wartość / Średnia
Discount rate (costs)	disc_c 5,00%
Discount rate (efficacy)	disc_e 3,50%
Willingness to pay	wtp 147 024
Time horizon of analysis (years)	t_horizon 30 (dożywotni)
Charakterystyka początkowa pacjentów	
Average age of cohorts	dm_age 48,25 lat
Body weight	dm_wgt 67,13 kg
Height	dm_hgt 164,15 cm
BSA (Body Surface Area)	dm_bsa 1,73 m ²
Użyteczności	
Common utility value for PFS health state	u_pfs 0,79
Utility decrement post-progression	u_decrement 20,0%
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
Parametric distribution – Cisplatin + Paclitaxel chemotherapy backbone	dist_pfs_1 Gamma
Parametric distribution – Topotecan + Paclitaxel chemotherapy backbone	dist_pfs_2 LogNormal
Czas trwania terapii (TTOT)	
Parametric distribution - BEV + CIS + PAX arm - Chemotherapy TTOT	dist_ttot_n1a KM with Weibull tail

Parametr	Wartość / Średnia
Timepoint from which on the parametric tail of the KM estimate starts	km_ttot_new1a 30 miesięcy
Parametric distribution - BEV + CIS + PAX arm - Bevacizumab TTOT	dist_ttot_n1b KM with Weibull tail
Timepoint from which on the parametric tail of the KM estimate starts	km_ttot_new1b 30 miesięcy
Parametric distribution arm- CIS + PAX TTOT	dist_ttot_c1 KM with Weibull tail
Timepoint from which on the parametric tail of the KM estimate starts	km_ttot_com1 11 miesięcy
TTOT - parametric distribution - BEV + TOP + PAX - Chemotherapy	dist_ttot_n2a KM with Weibull tail
Timepoint from which on the parametric tail of the KM estimate starts	km_ttot_new2a 30 miesięcy
TTOT - parametric distribution - BEV + TOP + PAX - Bevacizumab	dist_ttot_n2b KM with Weibull tail
Timepoint from which on the parametric tail of the KM estimate starts	km_ttot_new2b 30 miesięcy
TTOT - parametric distribution - TOP + PAX	dist_ttot_c2 KM with Weibull tail
Timepoint from which on the parametric tail of the KM estimate starts	km_ttot_com2 36 miesięcy
Całkowite przeżycie (OS)	
OS tail - Metod to extrapolate long term OS	os_tail SEER registry - Gamma
Timepoint from which on the exponential tail based on long-term data starts Common to all treatment arms	exp_tail_os 37,5 miesięcy
OS - parametric distribution - CIS + PAX backbone	dist_os_1 LogNormal
OS - parametric distribution - TOP + PAX backbone	dist_os_2 LogLogistic
Dawkowanie leków	
Bevacizumab dose	bev_dose 15 mg/kg

Parametr	Wartość / Średnia
Paclitaxel dose	pac_dose 175 mg/m ²
Topotecan dose	top_dose 0,75 mg/m ²
Cisplatin dose	cis_dose 50 mg/m ²
Dane kosztowe	
Three week cost of bevacizumab	c_bev_new bez RSS: 12 388,74 zł
Three week cost of CIS + PAX	c_com1 156,88 zł
Three week cost of TOP + PAX	c_com2 348,95 zł
Administration costs (per treatment cycle per patient) BEV + CIS + PAX	c_adm_new1 486,72 zł
Administration costs (per treatment cycle per patient) BEV + TOP + PAX	c_adm_new2 1 460,16 zł
Administration costs (per treatment cycle per patient) - CIS + PAX	c_adm_com1 557,02 zł
Administration costs (per treatment cycle per patient) - TOP + PAX	c_adm_com2 1 671,06 zł
Treatment of Adverse Events – BEV + CIS + PAX	c_ae_new1 NFZ: 117,73 zł NFZ + pacjent: 118,89 zł
Treatment of Adverse Events – BEV + TOP + PAX	c_ae_new2 NFZ: 117,73 zł NFZ + pacjent: 118,89 zł
Treatment of Adverse Events – CIS + PAX	c_ae_com1 NFZ: 58,94 zł NFZ + pacjent: 59,02 zł
Treatment of Adverse Events – TOP + PAX	c_ae_com2 NFZ: 58,94 zł NFZ + pacjent: 59,02 zł
Bevacizumab arms – Weekly monitoring cost - treated patients - 1st year	c_treat_on_new 70,20 zł
Bevacizumab arms – Weekly monitoring cost - treated patients - following years	c_treat_on_new_next 11,79 zł

Parametr	Wartość / Średnia
Bevacizumab arms – Weekly monitoring cost – not treated patients	c_treat_off_new 7,82 zł
Chemotherapy arms – Weekly monitoring cost - treated patients	c_treat_on_com 41,46 zł
Chemotherapy arms – Weekly monitoring cost – not treated patients	c_treat_off_com 7,82 zł

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 67.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Geisler 2012 [85]	Pacjentki z zaawansowanym, przetrwałym lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem szyjki macicy	1. Paklitaksel+ Cisplatyna, 2. Topotekan+Cisplatyna, 3. Cisplatyna	Drzewo decyzyjne, CUA	bd	USA	ICUR: 3. vs 1. 13 654 \$/QALY 3. vs 2. 152 327 \$/QALY	bd
Minion 2015 [25]	Pacjentki z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy	1. Chemioterapia+ Bewacyzumab 2. Chemioterapia,	Model Markowa, CEA, CUA	5 lat, 1 msc	USA, płatnik publiczny i pacjent	1 vs 2 Różnica w LY 0,29 Różnica w QALY 0,25 ICER: 252 996 \$/LY ICUR: 295 164 \$/QALY	brak dyskontowania kosztów

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Phippen 2013 [26]	Pacjentki z nawrotowym rakiem szyjki macicy	1. Stanadardowa chemioterapia zawierająca cisplatinę, 2. Selektywna chemioterapia, 3. Chemioterapia (monoterapia) + opieka w hospicjum domowym, 4. Leczenie bez chemioterapii (hospicjum domowe)	Drzewo decyzyjne, CUA	dożywotni	USA, płatnik instytucjonalny	QALY: 1. 8,9 2. 8,7 3. 6,7 4. 5,3 ICUR: 1. vs 2. 275 630 \$/QALY 2. vs 3. 78 404\$/QALY 3. vs 4. 44 392 \$/QALY	bd
Phippen 2015 [27]	Pacjentki z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy	1. Paklitaksel + Cisplatiną + Bewacyzumab 2. Paklitaksel + Cisplatiną	Drzewo decyzyjne, CUA	dożywotni	USA	1. vs 2. Różnica w QALY 0,31 ICUR: 155 148,10 \$/QALY	bd
Rose 2000 [84]	Pacjentki z zaawansowanym rakiem szyjki macicy	1. Chemioradioterapia oparta na cisplatinie 2. Radioterapia lub Radioterapia + hydroksymocznik	bd, CEA	bd	USA, płatnik publiczny	1. vs 2. ICER: 2 384–28 770 \$/ LY	brak dyskontowania kosztów
Raport ERG [6]	Pacjentki z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	1. Topotekan + Cisplatiną 2. Ciplatiną	bd, CUA	36 miesięcy	Wielka Brytania	1. vs 2. ICUR: 54 352–59 406 £/QALY	bd
Klag 2016 [79]	Pacjentki z zaawansowanym, nawrotowym lub przetrwałym rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy	1. Cisplatiną + Paklitaksel, 2. Bewacyzumab + Cisplatiną + Paklitaksel, 3. Topotekan + Paklitaksel, 4. Bewacyzumab + Topotekan + Paklitaksel	Drzewo decyzyjne, CUA	7 cykli	USA	ICUR: 2. vs 1. 133 559 \$/QALY 3. vs 1. 511 947 \$/QALY 4. vs 1. 124 576 \$/QALY	bd
McKim 2016 [80]	Pacjentki z zaawansowanym, nawrotowym lub przetrwałym rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy	1. Cisplatiną + Paklitaksel, 2. Cisplatiną 3. Cisplatiną + Topotekan, 4. Cisplatiną + Gemcytabina, 5. Cisplatiną + Winorelbina,	Drzewo decyzyjne, CUA	6 cykli	USA	ICUR: 2. vs 1. zdominowany 3. vs 1. zdominowany 4. vs 1. zdominowany 5. vs 1. zdominowany	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 110/2016 [81, 82]	Pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy u pacjentek niekwalif kujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub pierwotnie przerzutowy rak szyjki macicy w stopniu zaawansowania IVB	1. Cisplatyna + Paklitaksel, 2. Bewacyzumab + Cisplatyna + Paklitaksel, 3. Topotekan + Paklitaksel, 4. Bewacyzumab + Topotekan + Paklitaksel	Model Markowa typu AUC, CUA	Dożywni (30 lat), 1 tydzień	Polska, płatn k publiczny oraz płatnik publiczny i pacjent	2. vs 1.	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych
						Różnica w QALY 0,35 ICUR (bez RSS, NFZ): 327 050 zł/QALY ICUR (bez RSS, NFZ i pacjent): 327 149 zł/QALY 4. vs 3. Różnica w QALY 0,37 ICUR (bez RSS, NFZ): 301 459 zł/QALY ICUR (bez RSS, NFZ i pacjent): 301 553 zł/QALY	
SMC No. 1135/16 [44]	Pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	1. Bewacyzumab + Cisplatyna + Paklitaksel 3. Paklitaksel + Cisplatyna, 4. Karboplatyna + Paklitaksel	Model typu AUC, CUA	Dożywni (20 lat)	Szkocja, płatn k publiczny	1. vs 3. Różnica w QALY 0,38 ICUR: 43 624 £/QALY 1. vs 2. ICUR: 45 950 £/QALY	bd
pCODR 2015 [65]	Pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	1. Bewacyzumab + Chemioterapia, 2. Chemioterapia.	CEA, CUA	10 lat	Kanada	1 vs 2 (z RSS) ICER: 117 067 – 168 497 \$/LY ICUR: 157 829 – 245 452 \$/QALY Różnica w QALY 0,192 – 0,278	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
PBAC 03.2016 [83]	Pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	1. Bewacyzumab + Chemioterapia, 2. Chemioterapia.	CUA	bd	Australia	<u>1 vs 2 (z RSS)</u> ICUR: 45 000 – 75 000 \$/QALY	bd

Aneks B.

B.1. Wyniki deterministyczne dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX

B.1.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi 1,97 QALY dla schematu BEV + CIS + PAX oraz 1,62 QALY dla schematu CIS + PAX. Różnica w QALY wynosi 0,35. Długość życia skorygowana jakością dla schematu BEV+TOP + PAX wynosi 1,80 QALY oraz 1,43 QALY dla TOP + PAX, różnica w QALY to 0,37 LY (Tabela 68).

Oszacowana w modelu średnia długość życia wynosi 2,89 LY dla BEV + CIS + PAX oraz 2,39 LY dla CIS + PAX. Różnica w długości życia wynosi 0,50 LY. Średnia długość życia dla schematu BEV+TOP + PAX wynosi 2,62 LY oraz 2,11 LY dla TOP + PAX, różnica w długości życia to 0,51 LY (Tabela 68).

Tabela 68.
Wyniki kliniczne dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX

Parametr	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX	TOP + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
LY	2,89	2,39	0,50	2,62	2,11	0,51
QALY	1,97	1,62	0,35	1,80	1,43	0,37

[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 header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED TABLE]

B.1.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z CIS + PAX a schematem CIS + PAX wynosi 101 273 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 101 299 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z TOP + PAX a schematem TOP + PAX wynosi 97 702 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 97 728 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 71).

Tabela 71.
Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX

Kategoria kosztowa	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX	TOP + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
Perspektywa płatnika publicznego						
Bewacyzumab	98 548 zł	0 zł	98 548 zł	95 172 zł	0 zł	95 172 zł
Chemioterapia	1 291 zł	1 122 zł	169 zł	2 896 zł	2 592 zł	304 zł
Podanie leków	4 113 zł	3 982 zł	131 zł	12 249 zł	12 412 zł	-163 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	2 835 zł	1 207 zł	1 627 zł	2 813 zł	1 250 zł	1 563 zł
Monitorowanie terapii	1 490 zł	849 zł	640 zł	1 533 zł	879 zł	654 zł

Kategoria kosztowa	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX	TOP + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
Monitorowanie po zakończeniu terapii	918 zł	760 zł	158 zł	821 zł	649 zł	172 zł
Koszty całkowite	109 194 zł	7 921 zł	101 273 zł	115 484 zł	17 782 zł	97 702 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów						
Bewacyzumab	98 548 zł	0 zł	98 548 zł	95 172 zł	0 zł	95 172 zł
Chemioterapia	1 291 zł	1 122 zł	169 zł	2 896 zł	2 592 zł	304 zł
Podanie leków	4 113 zł	3 982 zł	131 zł	12 249 zł	12 412 zł	-163 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	2 863 zł	1 209 zł	1 654 zł	2 841 zł	1 252 zł	1 589 zł
Monitorowanie terapii	1 490 zł	849 zł	640 zł	1 533 zł	879 zł	654 zł
Monitorowanie po zakończeniu terapii	918 zł	760 zł	158 zł	821 zł	649 zł	172 zł
Koszty całkowite	109 222 zł	7 922 zł	101 299 zł	115 512 zł	17 784 zł	97 728 zł

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z CIS + PAX zamiast samego schematu CIS + PAX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 287 300 zł z perspektywy płatnika publicznego i 287 374 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Koszt dodatkowego LY to 203 362 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 203 414 zł z perspektywy wspólnej (Tabela 72).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z TOP + PAX zamiast samego schematu TOP + PAX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 264 531 zł z perspektywy płatnika publicznego i 264 601 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Koszt dodatkowego LY to 189 849 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 189 899 zł z perspektywy wspólnej (Tabela 72).

Tabela 72.

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz ceny progowe dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX

Wynik	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
Perspektywa płatnika publicznego		
ICUR	287 300 zł/QALY	264 531 zł/QALY
ICER	203 362 zł/LY	189 849 zł/LY
Progowa cena zbytu netto (względem ICUR) – opak. 100 mg	540,59 zł	590,22 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICUR) – opak. 400 mg	2 162,37 zł	2 360,89 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICER) – opak. 100 mg	776,11 zł	833,75 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICER) – opak. 400 mg	3 104,43 zł	3 334,99 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		

Wynik	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
ICUR	287 374 zł/QALY	264 601 zł/QALY
ICER	203 414 zł/LY	189 899 zł/LY
Progowa cena zbytu netto (względem ICUR) – opak. 100 mg	540,30 zł	589,93 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICUR) – opak. 400 mg	2 161,21 zł	2 359,71 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICER) – opak. 100 mg	775,82 zł	833,45 zł
Progowa cena zbytu netto (względem ICER) – opak. 400 mg	3 103,28 zł	3 333,80 zł

B.2. Analiza wrażliwości dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX

B.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W jedno- i wielokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyk początkowych pacjentek,
- wyboru rozkładu do modelowania całkowitego przeżycia pacjentek,
- sposobu ekstrapolacji długoterminowych danych dotyczących przeżycia pacjentek,
- wyboru rozkładu do modelowania przeżycia wolnego od progresji,
- wyboru rozkładu do modelowania czasu trwania leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- spadku użyteczności po progresji choroby,
- kosztów monitorowania pacjentek leczonych chemioterapią.

Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 73). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 73.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – dla porównań BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX oraz BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy analizy (30 lat)	15 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy
2	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
3a	Metoda ekstrapolacji długoterminowego przeżycia (dane z bazy SEER, dopasowany rozkład gamma)	dane z bazy SEER, dopasowany rozkład log-normalny	Alternatywne sposoby długoterminowej ekstrapolacji danych
3b		na podstawie danych z publikacji Davy 2003	
3c		ekstrapolacja danych z badania GOG-240	
4a	Funkcja parametryczna dopasowana do danych OS z badania GOG-240 – dane krótkoterminowe (schematy zawierające CIS - rozkład log-normalny, schematy zawierające TOP - rozkład log logistyczny)	Minimum z krzywych rozważanych w modelu dla danego ramienia	Minimalne i maksymalne funkcje rozkładu
4b		Maksimum z krzywych rozważanych w modelu dla danego ramienia	
5a	Funkcja parametryczna dopasowana do danych PFS z badania GOG-240 (schematy zawierające CIS - rozkład gamma, schematy zawierające TOP - rozkład log-normalny)	Minimum z krzywych rozważanych w modelu dla danego ramienia	Minimalne i maksymalne funkcje rozkładu
5b		Maksimum z krzywych rozważanych w modelu dla danego ramienia	
6a	Czas trwania leczenia (krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Weibulla)	krzywa Kaplana-Meiera, ogon: minimum z funkcji parametrycznych rozważanych w modelu dla danego ramienia	Minimalne i maksymalne funkcje rozkładu
6b		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: maksimum z funkcji parametrycznych rozważanych w modelu dla danego ramienia	
7a	Spadek użyteczności dla progresji choroby (20%)	9,6%	Minimalny i maksymalny spadek określony na podstawie publikacji Lloyd 2006 i Al-Dakkak 2014
7b		33,9%	
8	Użyteczności stanu zdrowia „PFS” oraz „progresja” (0,79 i 0,63)	1,0 i 0,5	Alternatywne dane dla użyteczności z publikacji Minion 2015
9	Masa ciała i wzrost pacjentek (67,13 kg i 164,15 cm)	75,46 kg i 162,39 cm	Charakterystyki początkowe zgodne z badaniem GOG-240
10a	Tygodniowy koszt monitorowania chemioterapii (41,46 zł)	20,73 zł	Minimalna i maksymalna częstotliwość wizyt ambulatoryjnych zgodna z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL
10b		62,19 zł	

B.2.1. Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

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

I										
II										
III										
IV										
I										
II										
III										
IV										
V										
VI										
VII										
VIII										
IX										
X										
XI										
XII										
XIII										
XIV										
XV										
XVI										
XVII										
XVIII										
XIX										
XX										
XXI										
XXII										
XXIII										
XXIV										
XXV										
XXVI										
XXVII										
XXVIII										
XXIX										
XXX										
XXXI										
XXXII										
XXXIII										
XXXIV										
XXXV										
XXXVI										
XXXVII										
XXXVIII										
XXXIX										
XL										

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

B.2.1.2 Bez uwzględnienia RSS

Tabela 76.

Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – porównanie BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX

Scen.	Koszty		QALY			ICUR	Cena progowa		
	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX		BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	opak. 100 mg	opak. 400 mg
Perspektywa płatnika publicznego									
Podst.	109 194 zł	7 921 zł	101 273 zł	1,97	1,62	0,35	287 300 zł/QALY	540,59 zł	2 162,37 zł
1	109 111 zł	7 859 zł	101 253 zł	1,80	1,49	0,31	326 411 zł/QALY	472,34 zł	1 889,38 zł
2	110 381 zł	8 158 zł	102 222 zł	2,34	1,90	0,44	230 317 zł/QALY	681,29 zł	2 725,17 zł
3a	109 077 zł	7 833 zł	101 244 zł	1,75	1,45	0,30	339 927 zł/QALY	452,43 zł	1 809,73 zł
3b	109 130 zł	7 873 zł	101 257 zł	1,85	1,52	0,32	315 072 zł/QALY	490,39 zł	1 961,56 zł
3c	108 976 zł	7 741 zł	101 235 zł	1,57	1,29	0,28	360 383 zł/QALY	425,12 zł	1 700,50 zł
4a	109 148 zł	7 829 zł	101 319 zł	1,89	1,46	0,43	234 015 zł/QALY	670,33 zł	2 681,32 zł
4b	109 260 zł	7 951 zł	101 310 zł	2,08	1,67	0,42	242 881 zł/QALY	644,78 zł	2 579,13 zł
5a	109 194 zł	7 921 zł	101 273 zł	1,96	1,61	0,35	289 270 zł/QALY	536,71 zł	2 146,82 zł
5b	109 194 zł	7 921 zł	101 273 zł	2,00	1,64	0,36	282 578 zł/QALY	550,13 zł	2 200,50 zł
6a	108 602 zł	7 826 zł	100 776 zł	1,97	1,62	0,35	285 890	543,02 zł	2 172,08 zł
6b	119 798 zł	8 527 zł	111 270 zł	1,97	1,62	0,35	315 660	490,12 zł	1 960,49 zł
7a	109 194 zł	7 921 zł	101 273 zł	2,13	1,76	0,37	270 961 zł/QALY	575,00 zł	2 300,00 zł
7b	109 194 zł	7 921 zł	101 273 zł	1,76	1,43	0,32	312 485 zł/QALY	494,60 zł	1 978,42 zł
8	109 194 zł	7 921 zł	101 273 zł	1,91	1,54	0,37	274 815 zł/QALY	566,51 zł	2 266,05 zł
9	121 483 zł	7 969 zł	113 515 zł	1,97	1,62	0,35	322 028 zł/QALY	480,82 zł	1 923,28 zł

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
10a	109 166 zł	7 496 zł	101 670 zł	1,97	1,62	0,35	288 427 zł/QALY	536,22 zł	2 144,86 zł
10b	109 221 zł	8 345 zł	100 875 zł	1,97	1,62	0,35	286 172 zł/QALY	544,97 zł	2 179,87 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Podst.	109 222 zł	7 922 zł	101 299 zł	1,97	1,62	0,35	287 374 zł/QALY	540,30 zł	2 161,21 zł
1	109 139 zł	7 860 zł	101 279 zł	1,80	1,49	0,31	326 496 zł/QALY	472,06 zł	1 888,22 zł
2	110 409 zł	8 160 zł	102 249 zł	2,34	1,90	0,44	230 377 zł/QALY	681,00 zł	2 724,02 zł
3a	109 105 zł	7 835 zł	101 270 zł	1,75	1,45	0,30	340 015 zł/QALY	452,14 zł	1 808,58 zł
3b	109 158 zł	7 874 zł	101 283 zł	1,85	1,52	0,32	315 154 zł/QALY	490,10 zł	1 960,40 zł
3c	109 004 zł	7 743 zł	101 261 zł	1,57	1,29	0,28	360 476 zł/QALY	424,84 zł	1 699,34 zł
4a	109 176 zł	7 831 zł	101 345 zł	1,89	1,46	0,43	234 075 zł/QALY	670,04 zł	2 680,16 zł
4b	109 288 zł	7 952 zł	101 336 zł	2,08	1,67	0,42	242 944 zł/QALY	644,49 zł	2 577,98 zł
5a	109 222 zł	7 922 zł	101 299 zł	1,96	1,61	0,35	289 345 zł/QALY	536,42 zł	2 145,67 zł
5b	109 222 zł	7 922 zł	101 299 zł	2,00	1,64	0,36	282 652 zł/QALY	549,84 zł	2 199,35 zł
6a	108 629 zł	7 827 zł	100 802 zł	1,97	1,62	0,35	285 964 zł/QALY	542,73 zł	2 170,92 zł
6b	119 828 zł	8 529 zł	111 299 zł	1,97	1,62	0,35	315 742 zł/QALY	489,83 zł	1 959,33 zł
7a	109 222 zł	7 922 zł	101 299 zł	2,13	1,76	0,37	271 031 zł/QALY	574,71 zł	2 298,84 zł
7b	109 222 zł	7 922 zł	101 299 zł	1,76	1,43	0,32	312 566 zł/QALY	494,32 zł	1 977,26 zł
8	109 222 zł	7 922 zł	101 299 zł	1,91	1,54	0,37	274 887 zł/QALY	566,22 zł	2 264,90 zł
9	121 511 zł	7 970 zł	113 541 zł	1,97	1,62	0,35	322 103 zł/QALY	480,56 zł	1 922,25 zł
10a	109 194 zł	7 498 zł	101 697 zł	1,97	1,62	0,35	288 502 zł/QALY	535,93 zł	2 143,71 zł
10b	109 249 zł	8 347 zł	100 902 zł	1,97	1,62	0,35	286 246 zł/QALY	544,68 zł	2 178,72 zł

Tabela 77.
Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – porównanie BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX

Scen.	Koszty		QALY				ICUR	Cena progowa	
	BEV+TOP + PAX	TOP + PAX	BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	BEV+TOP + PAX	TOP + PAX	BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
Perspektywa płatnika publicznego									
Podst.	115 484 zł	17 782 zł	97 702 zł	1,80	1,43	0,37	264 531 zł/QALY	590,22 zł	2 360,89 zł
1	115 413 zł	17 730 zł	97 682 zł	1,65	1,32	0,33	297 684 zł/QALY	521,39 zł	2 085,56 zł
2	116 245 zł	18 111 zł	98 135 zł	2,12	1,66	0,46	213 536 zł/QALY	738,04 zł	2 952,16 zł
3a	115 383 zł	17 709 zł	97 674 zł	1,60	1,29	0,32	308 856 zł/QALY	501,55 zł	2 006,18 zł
3b	115 428 zł	17 742 zł	97 687 zł	1,69	1,35	0,34	288 069 zł/QALY	539,73 zł	2 158,90 zł
3c	115 335 zł	17 668 zł	97 667 zł	1,52	1,22	0,30	321 134 zł/QALY	481,32 zł	1 925,29 zł
4a	115 428 zł	17 713 zł	97 715 zł	1,70	1,31	0,39	247 743 zł/QALY	632,11 zł	2 528,45 zł
4b	115 538 zł	17 843 zł	97 695 zł	1,89	1,53	0,36	273 298 zł/QALY	570,40 zł	2 281,61 zł
5a	115 484 zł	17 782 zł	97 702 zł	1,77	1,41	0,35	275 719 zł/QALY	565,10 zł	2 260,41 zł
5b	115 484 zł	17 782 zł	97 702 zł	1,81	1,44	0,37	265 473 zł/QALY	588,02 zł	2 352,10 zł
6a	115 208 zł	17 726 zł	97 482 zł	1,80	1,43	0,37	263 934 zł/QALY	591,52 zł	2 366,08 zł
6b	120 413 zł	18 940 zł	101 473 zł	1,80	1,43	0,37	274 740 zł/QALY	569,84 zł	2 279,35 zł
7a	115 484 zł	17 782 zł	97 702 zł	1,94	1,55	0,39	251 372 zł/QALY	622,63 zł	2 490,52 zł
7b	115 484 zł	17 782 zł	97 702 zł	1,60	1,26	0,34	284 432 zł/QALY	546,91 zł	2 187,63 zł
8	115 484 zł	17 782 zł	97 702 zł	1,75	1,35	0,40	246 191 zł/QALY	636,34 zł	2 545,35 zł
9	127 423 zł	17 893 zł	109 531 zł	1,80	1,43	0,37	296 557 zł/QALY	524,91 zł	2 099,63 zł
10a	115 446 zł	17 342 zł	98 103 zł	1,80	1,43	0,37	265 617 zł/QALY	585,65 zł	2 342,59 zł
10b	115 522 zł	18 221 zł	97 301 zł	1,80	1,43	0,37	263 445 zł/QALY	594,80 zł	2 379,19 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Podst.	115 512 zł	17 784 zł	97 728 zł	1,80	1,43	0,37	264 601 zł/QALY	589,93 zł	2 359,71 zł

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+TOP + PAX	TOP + PAX	BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX	BEV+TOP + PAX	TOP + PAX	BEV+TOP + PAX vs TOP + PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
1	115 440 zł	17 732 zł	97 708 zł	1,65	1,32	0,33	297 763 zł/QALY	521,10 zł	2 084,38 zł
2	116 273 zł	18 112 zł	98 161 zł	2,12	1,66	0,46	213 593 zł/QALY	737,74 zł	2 950,98 zł
3a	115 410 zł	17 710 zł	97 700 zł	1,60	1,29	0,32	308 938 zł/QALY	501,25 zł	2 005,00 zł
3b	115 456 zł	17 744 zł	97 713 zł	1,69	1,35	0,34	288 145 zł/QALY	539,43 zł	2 157,72 zł
3c	115 363 zł	17 670 zł	97 693 zł	1,52	1,22	0,30	321 220 zł/QALY	481,03 zł	1 924,10 zł
4a	115 456 zł	17 714 zł	97 741 zł	1,70	1,31	0,39	247 809 zł/QALY	631,82 zł	2 527,27 zł
4b	115 566 zł	17 845 zł	97 721 zł	1,89	1,53	0,36	273 371 zł/QALY	570,11 zł	2 280,42 zł
5a	115 512 zł	17 784 zł	97 728 zł	1,77	1,41	0,35	275 792 zł/QALY	564,81 zł	2 259,23 zł
5b	115 512 zł	17 784 zł	97 728 zł	1,81	1,44	0,37	265 544 zł/QALY	587,73 zł	2 350,91 zł
6a	115 235 zł	17 728 zł	97 508 zł	1,80	1,43	0,37	264 004 zł/QALY	591,23 zł	2 364,90 zł
6b	120 442 zł	18 942 zł	101 500 zł	1,80	1,43	0,37	274 813 zł/QALY	569,54 zł	2 278,17 zł
7a	115 512 zł	17 784 zł	97 728 zł	1,94	1,55	0,39	251 439 zł/QALY	622,33 zł	2 489,33 zł
7b	115 512 zł	17 784 zł	97 728 zł	1,60	1,26	0,34	284 507 zł/QALY	546,61 zł	2 186,45 zł
8	115 512 zł	17 784 zł	97 728 zł	1,75	1,35	0,40	246 257 zł/QALY	636,04 zł	2 544,17 zł
9	127 451 zł	17 895 zł	109 557 zł	1,80	1,43	0,37	296 627 zł/QALY	524,64 zł	2 098,58 zł
10a	115 473 zł	17 344 zł	98 129 zł	1,80	1,43	0,37	265 688 zł/QALY	585,35 zł	2 341,41 zł
10b	115 550 zł	18 223 zł	97 327 zł	1,80	1,43	0,37	263 515 zł/QALY	594,50 zł	2 378,00 zł

B.2.2. Podsumowanie

Scenariuszem minimalnym analizy, zarówno w wariancie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS oraz bez względu na perspektywę analizy jest scenariusz 2, w którym testowano wartości stóp dyskontowych – 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych. Przyjęcie alternatywnych wartości dyskontowania powoduje obniżenie wartości współczynnika o 19–20% w zależności od porównania.

Znaczący wpływ na wyniki niniejszej analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS i bez RSS ma sposób wyboru i dopasowanie danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentek z RSM, w szczególności przyjęcie długoterminowych danych na podstawie ekstrapolacji przeżycia pacjentek z badania GOG-240 (scenariusz 3c), gdzie następuje wzrost współczynnika ICUR o 25% w przypadku porównania zawierającego cisplatinę i o 21% dla porównania zawierającego topotekan. Scenariusz 3c stanowi scenariusz maksymalny analizy – zarówno w wariancie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS oraz bez względu na perspektywę analizy.

Wybór pozostałych zestawów alternatywnych parametrów modelu nie miał znaczącego wpływu na wyniki analizy.