

Lenwatynib (Lenvima[®])
w leczeniu zaawansowanego raka
wątrobowokomórkowego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, maj 2020

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Ewopharma AG Sp. z o.o.
ul. Leszno 14
01-192 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii	10
<hr/>	
1.9 Ustalanie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka	12
2.2 Opis modelu	12
2.3 Parametry kliniczne	13
2.3.1 Krzywe przeżycia	14
2.3.2 Czas do przerwania leczenia (TTD)	21
2.3.3 Zdarzenia niepożądane	21
2.4 Użyteczności	22
2.5 Struktura zużycia zasobów	24
2.5.1 Koszt lenwatynibu	24
2.5.2 Koszt technologii opcjonalnej (sorafenibu)	25
2.5.3 Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby	26
2.5.4 Koszt monitorowania leczenia po progresji choroby	27
2.5.5 Koszt BSC po progresji choroby	32
2.5.6 Koszt opieki społecznej po progresji choroby	35
2.5.7 Koszt opieki terminalnej	39
2.5.8 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	39
2.6 Zestawienie parametrów	42
2.7 Zakres analizy wrażliwości	42
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	42
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	44
2.8 Walidacja modelu	45

2.8.1	Walidacja wewnętrzna.....	45
2.8.2	Walidacja zewnętrzna.....	46
2.8.3	Walidacja konwergencji	46
3	Wyniki.....	48
3.1	Lenwatynib vs sorafenib.....	48
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej	48
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	49
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	57
4	Ograniczenia.....	60
5	Podsumowanie	61
6	Wnioski końcowe	62
Aneks 1.	Przegląd użyteczności	63
	Metodyka przeglądu	63
	Wyniki przeglądu.....	64
Aneks 2.	Przegląd analiz ekonomicznych	66
	Metodyka przeglądu	66
	Wyniki przeglądu.....	67
	Omówienie włączonych badań i wnioski.....	68
Aneks 3.	Zestawienie parametrów.....	70
Aneks 4.	Omówienie załączonych plików MS Excel	73
Aneks 5.	Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2020 roku	75
	Spis rysunków.....	80
	Spis tabel	81
	Bibliografia	83

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AEK	analiza efektywności klinicznej
AFP	alfa-fetoproteina
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	Analiza Weryfikacyjna AOTMiT
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEP	płaszczyzna efektywności kosztowej (ang. <i>cost-effectiveness plane</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Daily Defined Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
HCC	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assesment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	analiza całej populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
LEN	lenwatinib
MoC	średnia zmiennych towarzyszących (ang. <i>mean of covariates</i>)
MR	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PH	proporcjonalny hazard
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	Polski Złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

■	■
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SOR	sorafenib
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Lenvima® (lenwatynib) finansowaniem w ramach programu lekowego w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Metoda

W analizie założono finansowanie lenwatynibu (Lenvima®) w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, przy cenie zbytu netto: [REDACTED]

W ramach niniejszej analizy porównano koszty i konsekwencje leczenia lenwatynibem oraz sorafenibem. Dobór komparatora wynikał z rozważań przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego.

W ramach analizy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, co wynika ze wskazania, w jakim lek jest refundowany tj. wpływu raka wątrobowokomórkowego na jakość życia pacjentów.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości lenwatynibu względem technologii opcjonalnej), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wpływ raka wątrobowokomórkowego na jakość życia pacjentów.

Do wykonania analizy wykorzystano model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę, który dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: stan wolny od progresji, progresja choroby oraz zgon. Jako źródło danych klinicznych w modelu wykorzystano dane pochodzące z badania REFLECT (badanie bezpośrednio porównujące lenwatynib z sorafenibem). Głównym źródłem wartości użyteczności było badanie REFLECT (wykorzystano wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia) i dane z obwieszczenia MZ. Zużycie zasobów szacowano w oparciu o dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta). W analizie, z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów, horyzont ten został ograniczony ze względów technicznych do 20 lat, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

Wyniki

Analiza podstawowa wykazała, że leczenie lenwatynibem jest [REDACTED] wiąże się z przyrostem QALY [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie 20 lat oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO]. Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej.

Podsumowanie

Analiza wykazała, że leczenie lenwatynibem [REDAKTOWANO] w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. W przypadku porównania lenwatynibu z sorafenibem, wyniki analizy wykazały, że terapia lenwatynibem jest opcją kosztowo-efektywną dla ustalonego w Polsce progu opłacalności (tj. 155 514 PLN/QALY).

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia lenwatynibu (produkt leczniczy Lenvima®) finansowaniem w ramach programu lekowego w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Lenvima®:

- 4 mg x 30 kapsulek.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla lenwatynibu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD_Lenvima_HCC]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, obecnie leczenie pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym odbywa się w ramach programu lekowego:

- B.5. Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0).

W ramach powyższego programu lekowego stosowana jest wyłącznie jedna substancja czynna - sorafenib. Kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu jest przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobowokomórkowego, co w praktyce oznacza, że program dotyczy wyłącznie pierwszej linii leczenia. Dlatego też w ramach niniejszej analizy, jako technologię opcjonalną dla lenwatynibu stosowanego w populacji dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, przyjęto sorafenib.

Wybór takiego komparatora jest zgodny ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne, rodzaj badań, ang. *population, intervention, comparator, outcomes, study*) i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (analizy problemu decyzyjnego, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

Analizę przeprowadzono dla populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu.

Wybór populacji docelowej jest zgodny z zarejestrowanym wskazaniem [ChPL Lenvima] oraz wnioskiem refundacyjnym.

Przyjęta w analizie populacja odpowiada subpopulacji z badania REFLECT – randomizowanego, międzynarodowego, wielośrodkowego, otwartego badania

przeprowadzonego wśród pacjentów z zaawansowanym HCC, którzy nie otrzymali wcześniej terapii systemowej.

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

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wybór typu analizy ekonomicznej podyktowany jest nie tylko zapisami Rozporządzenia MZ z 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 [Rozporządzenie MZ 2012], ale wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Zaawansowany rak wątrobowokomórkowy nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie w znacznym stopniu upośledza jakość życia pacjentów.

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wykazanie w ramach analizy klinicznej istotnych statystycznie różnic na korzyść leczenia lenwatinibem względem leczenia sorafenibem [AEK Lenvima HCC].

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie, z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Takie podejście jest zgodne z przypadkiem referencyjnym NICE [NICE 2013] oraz z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów, horyzont ten został ograniczony ze względów technicznych do 20 lat, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów z drowatnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

Analiza scenariuszowa uwzględnia krótsze horyzonty czasowe wynoszące 1, 2 oraz 5 lat.

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

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

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t=0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r przyjęto:

$$PV=c_T \times (1+r)^{-T} \quad (1)$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Lenvima®: 4 mg x 30 kapsułek w opakowaniu.

Analiza kliniczna wykazała wyższość lenwatynibu (Lenvima®) względem technologii opcjonalnej uwzględnionej w analizie (sorafenibu). Nie zachodzą zatem okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja lenwatynibu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych pacjentowi bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Tab. 1. Ceny Lenvima®.

Kategoria	Lenvima® 4 mg x 30 kapsułek
Cena zbytu netto (PLN)	██████████
Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████████
Cena hurtowa brutto (PLN)	██████████
Cena detaliczna (PLN)	██████████
Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████████
Odpłatność (%)	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	██████████
Koszt NFZ (PLN)	██████████

n.d. – nie dotyczy.

██

██
 ██
 ██
 ██

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Lenvima®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 155 514 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu *Results* w załączonym modelu ekonomicznym (plik MS Excel).



2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Do modelu włączani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym i czynnością wątroby klasy A wg skali Childa-Pugha. Populacja ta jest podobna do populacji uwzględnionej w badaniu REFLECT, z której 99% pacjentów miało czynność wątroby klasy A wg Childa-Pugha, a pozostała część czynność wątroby klasy B.

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), przygotowany przez firmę Purple Squirrel Economics LLC, który dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), która była wykorzystywana w licznych ocenach NICE, w tym również w przypadku ocen dotyczących substancji stosowanych w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: stan wolny od progresji, progresja choroby, zgon.

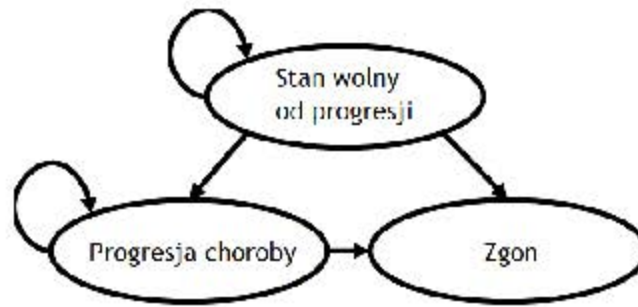
Jako źródło danych klinicznych w modelu wykorzystano dane pochodzące z badania REFLECT (badanie bezpośrednio porównujące lenwatynib z sorafenibem). Głównym źródłem wartości użyteczności było badanie REFLECT (wykorzystano wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia) i dane z obwieszczenia MZ. Zużycie zasobów szacowano w oparciu o dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

2.2 Opis modelu

Jak wspomniano powyżej, zastosowano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). Pod koniec każdego 28-dniowego cyklu, pacjenci muszą znajdować się w jednym z trzech odrębnych i wykluczających się wzajemnie stanów zdrowia: stanie wolnym od progresji, stanie progresji choroby lub stanie zgonu.

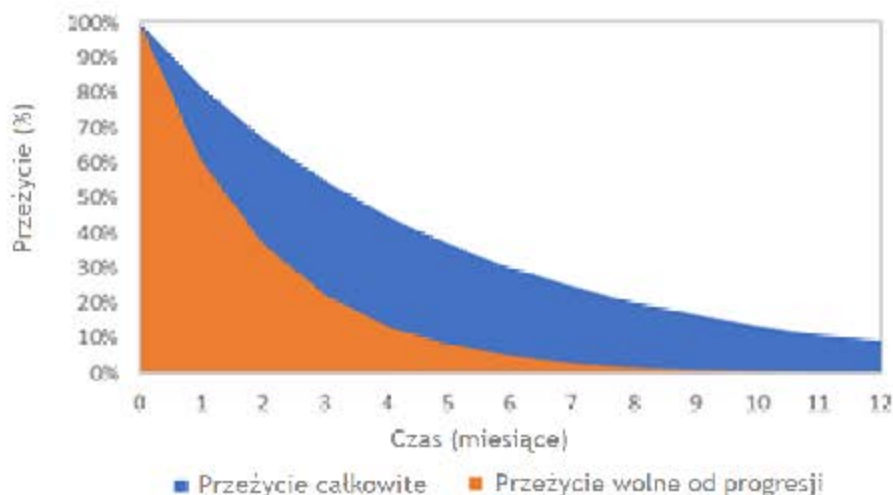
Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie wolnym od progresji i pozostają w tym stanie aż do progresji choroby lub zgonu. Po osiągnięciu progresji choroby pacjenci pozostają w tym stanie aż do zgonu. Strukturę modelu przedstawiono na poniższym schemacie (Rys. 1).

Rys. 1. Struktura modelu.



Powyższy wykres przedstawia stany zdrowia oraz hipotetyczne przejścia między nimi. W przypadku podejścia PSM, jawne przemieszczanie się między stanami zdrowia nie jest modelowane, natomiast modelowany jest rozkład pacjentów we wszystkich stanach zdrowia w każdym cyklu, określony przez krzywe OS i PFS (Rys. 2).

Rys. 2. Przykładowe obliczenia rozkładu pacjentów.



Poprzez uwzględnienie stanów zdrowia (stanu wolnego od progresji, stanu progresji i stanu zgonu), model ten oddaje chroniczny i postępowy charakter HCC i odzwierciedla kluczowe wyniki badania III fazy lenwatynibu (REFLECT).

2.3 Parametry kliniczne

Dane kliniczne wykorzystane w ocenie ekonomicznej obejmują:

- Krzywe przeżycia:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*);
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);

- czas do zaprzestania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*);
- zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*).

2.3.1 Krzywe przeżycia

W punkcie odcięcia danych z badania REFLECT (13 listopada 2016 r.) odnotowano zgon u 73,4% i 73,5% pacjentów odpowiednio w ramieniu lenwatynibu i sorafenibu. Mediana OS wyniosła 13,6 miesiąca w ramieniu lenwatynibu i 12,3 miesiąca w ramieniu sorafenibu [HR: 0,92 (95% CI: 0,79; 1,06)]. Progresję choroby odnotowano u 64,4% i 72,1% pacjentów odpowiednio w grupie lenwatynibu i sorafenibu. Mediana PFS była statystycznie wyższa dla lenwatynibu względem sorafenibu (7,4 vs 3,7 miesiąca; $p < 0,0001$). Ze względu na potrzebę ekstrapolacji danych PFS i OS, posłużono się parametryczną analizą przeżycia, przeprowadzoną zgodnie z odpowiednimi wytycznymi jednostki wsparcia decyzji NICE (DSU) [Latimer 2013].

Z powodu występowania dysproporcji pomiędzy ramionami leczenia w odniesieniu do danych wyjściowych w zakresie odsetka pacjentów z poziomem AFP ≥ 200 ng/ml czy etiologii HCC, przeprowadzono analizy zmiennych, które mogły mieć wpływ na OS w całej badanej populacji, w tym poziomie AFP i etiologii HCC. Po skorygowaniu wyników w stosunku do wartości wyjściowej AFP, lenwatynib nominalnie wykazywał wyższość względem sorafenibu w zakresie OS [HR 0,856 (95% CI: 0,736; 0,995)], $p = 0,0342$. Ponadto występowały różnice między ramionami lenwatynibu i sorafenibu w zastosowaniu leczenia przeciwnowotworowego w ramach kolejnej linii leczenia w trakcie obserwacji przeżycia. W całej populacji HR dla lenwatynibu w porównaniu do sorafenibu wyniósł 0,87 (95% CI: 0,75; 1,01) po skorygowaniu danych w zakresie terapii przeciwnowotworowych po leczeniu, podczas gdy wartość HR dla nieskorygowanej analizy wynosiła 0,92 (0,79; 1,06).

Analiza podstawowa i scenariuszowa uwzględniają korekcje z zakresu charakterystyki wyjściowej. Obecne wytyczne EMA dotyczące korekty cech wyjściowych w badaniach klinicznych sugerują, że w przypadku braku równowagi silnych predyktorów wyników, korekta takich zmiennych wpływa na poprawę precyzji i wydajności analizy [EMA 2015]. Analiza scenariuszowa uwzględnia korekcję w zakresie leczenia przeciwnowotworowego w ramach kolejnej linii leczenia w trakcie obserwacji przeżycia.

Analizę podstawową oparto na dodatkowej analizie z zastosowaniem korekty wielowymiarowej (ang. *multivariable adjustment*). Prognozy modelowe zostały wygenerowane przy użyciu metody średniej zmiennych towarzyszących (MoC, ang. *mean of covariates method*). Aby zbadać wpływ korekt zmiennych towarzyszących na wyniki oceny ekonomicznej, rozważa się alternatywne scenariusze analizy oparte o:

- wielowymiarową korekcję (analiza podstawowa);
- nieskorygowane modele parametryczne (populacja ITT);
- korektę tylko dla AFP i zmiennych stratyfikacyjnych.

W ustawieniach modelu możliwe jest wybranie jednego z trzech podejść. W celu przeprowadzenia ekstrapolacji dla każdego z podejść zastosowano czteroetapowy proces:

- 1) ocena założenia proporcjonalnego hazardu (PH);
- 2) identyfikacja czynników prognostycznych, na podstawie których należy dokonać korekty dla modeli wielowymiarowych;
- 3) oszacowanie parametrycznych modeli przeżycia w celu umożliwienia przewidywania częstości zdarzeń;
- 4) wybór dystrybucji.

2.3.1.1 Ocena założenia proporcjonalnego hazardu (PH)

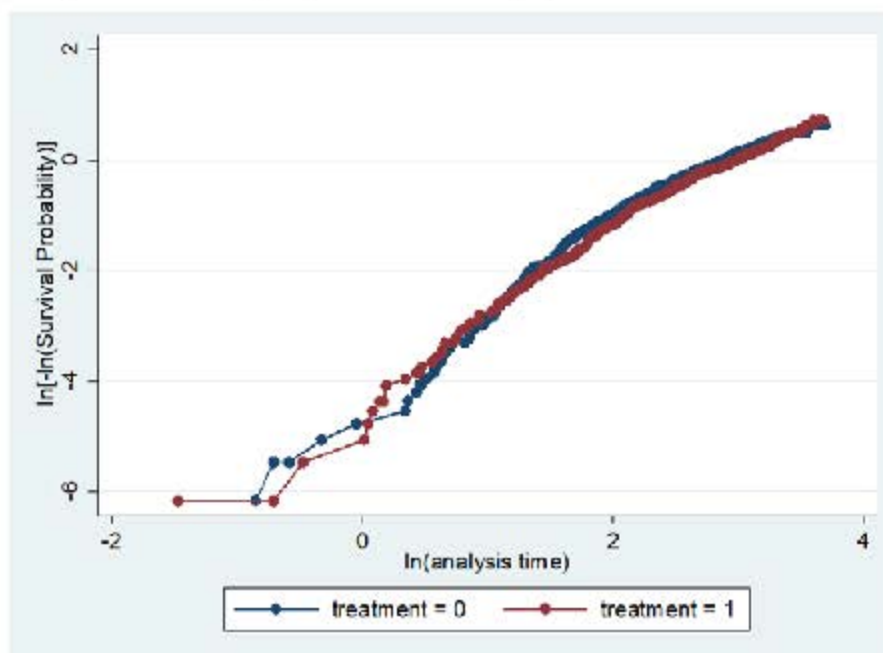
Spełnienie założenia PH między lenwatynibem i sorafenibem dla OS i PFS oceniono za pomocą:

- kontroli wizualnej log-skumulowanych wykresów hazardu;
- globalnego testu PH (test reszt Schoenfelda).

Przeżycie całkowite (OS)

Log-skumulowany (ang. *log-cumulative*) wykres hazardu dla OS przedstawiono na poniższym rysunku.

Rys. 3. Log-skumulowany wykres hazardu (OS).



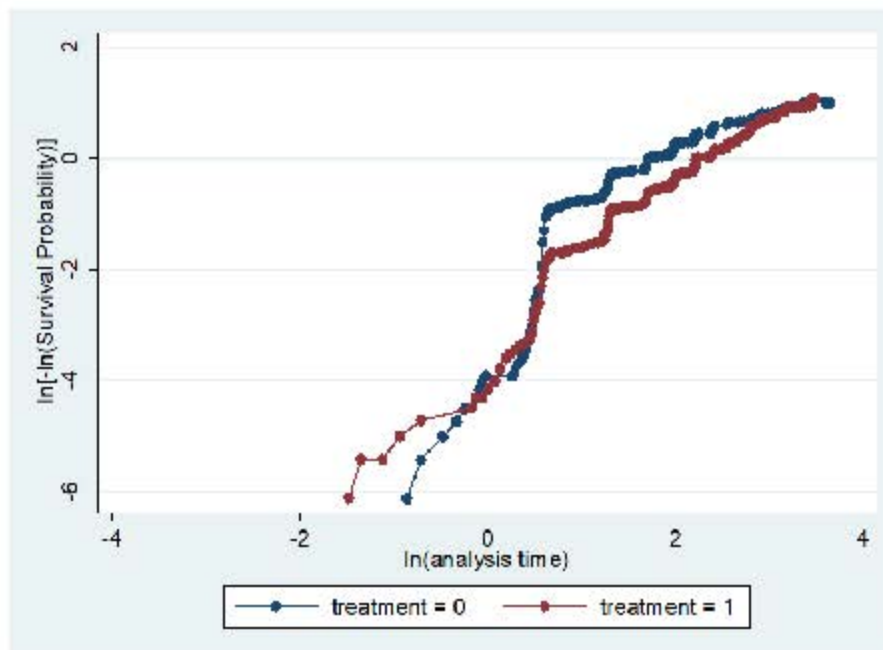
Globalny test PH wykazał wartość $p = 0,2902$, co wskazuje na brak statystycznego odchylenia od założenia PH. Jednak zgodnie z dokumentem wsparcia technicznego NICE DSU (TSD) [Latimer 2013], należy stosować połączone modele PH ze zmienną towarzyszącą leczenia, gdy skumulowane wykresy hazardu dwóch (lub więcej) ramion są

równoległe i mają przebieg liniowy. W kontekście tego badania skumulowane wykresy hazardu nie są całkowicie równoległe, ani liniowe. Z tego powodu oraz z powodu faktu, że krzywe krzyżują się na początku i na końcu swojego przebiegu, scenariusz podstawowy modelu wykorzystuje niezależne modele statystyczne dla każdego ramienia.

Stan wolny od progresji (PFS)

- Log-skumulowany (ang. *log-cumulative*) wykres hazardu dla PFS przedstawiono na poniższym rysunku.

Rys. 4. Log-skumulowany wykres hazardu (PFS).



W globalnym teście PH uzyskano wartość $p < 0,0001$, co wskazuje na istotne statystycznie odchylenie od założenia PH. Kontrola wizualna wykresu hazardu wykazuje, że wykresy przecinają się na początku i łączą pod koniec badania, co sugeruje zmianę trendu hazardu. W przypadku braku wsparcia dla założenia PH, model dla scenariusza podstawowego wykorzystuje niezależne modele statystyczne dla każdego ramienia.

2.3.1.2 Korekta wielowymiarowa

Identyfikacja czynników prognostycznych

Zastosowano dwuetapowy proces w celu zapewnienia obiektywnego sposobu identyfikacji zmiennych, które należy uwzględnić w dostosowaniach wielowymiarowych:

- Udział lekarza – wykaz podstawowych cech kandydata został przedstawiony praktykującym onkologom medycznym, którzy zostali wybrani na podstawie ich

wiedzy specjalistycznej w zakresie HCC i znajomości praktyki klinicznej. Eksperci zostali poproszeni o zidentyfikowanie zmiennych, które według nich mogą mieć wpływ na wyniki uzyskane u pacjentów z nieoperacyjnym HCC, którzy wcześniej nie byli leczeni systemowo. Zmienne zostały wyselekcjonowane spośród dostępnych danych demograficznych i historii choroby zarejestrowanych w REFLECT.

- Czynniki zidentyfikowane jako potencjalnie prognostyczne przez jednego lub więcej ekspertów klinicznych to:
 - wyjściowy poziom AFP (≥ 200 ng/ml, <200 ng/ml);
 - stadium według skali BCLC – Barcelona-Clinic Liver Cancer (B, C);
 - wynik w skali Child-Pugh (A, B);
 - czynnik rakotwórczości (wirusowe zapalenie wątroby typu B;
 - wirusowe zapalenie wątroby typu C, alkohol, inne/nieznane);
 - miejsca zajęte chorobowo (wątroba, płuca, kości, inne);
 - liczba zajętych chorobowo miejsc;
 - wcześniejsze procedury przeciwnowotworowe (tak, nie);
 - marskość wątroby (tak, nie).
- Uwzględniono również następujące czynniki stratyfikacji określone wcześniej w celu włączenia do podstawowej analizy statystycznej badania REFLECT:
 - masa ciała (<60 , ≥ 60 kg);
 - wynik w skali ECOG – Eastern Cooperative Oncology (0, 1);
 - makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub oba (tak, nie);
 - region (region Azji i Pacyfiku, regiony zachodnie).
- Testy statystyczne uzupełniającej analizy wielowymiarowej – zidentyfikowana przez lekarzy lista zmiennych prognostycznych została dodatkowo dopracowana za pomocą testów statystycznych w ramach modelu PH Coxa. Powstała lista zmiennych została następnie wykorzystana do dodatkowej wielowymiarowej analizy post-hoc zarówno OS, jak i PFS. Przyjęte zmienne (w tym cztery czynniki stratyfikacji) to:
 - wyjściowy poziom AFP (stężenie ≥ 200 ng/ml, <200 ng/ml);
 - masa ciała (<60 , ≥ 60 kg);
 - wynik w skali Child-Pugh (A, B);
 - wynik w skali ECOG PS (0, 1);
 - czynnik rakotwórczości (tylko zapalenie wątroby typu B);
 - miejsca zajęte chorobowo (wątroba, płuca, kości, inne);

- o makroskopowa inwazja żyły wrotnej, rozprzestrzenianie pozawątrobowe lub oba (tak, nie);
- o region (region Azji i Pacyfiku, regiony zachodnie).

2.3.1.3 Oszacowanie parametrycznych modeli przeżycia

Wszystkie analizy przeprowadzono z zastosowaniem metody ITT (ang. *intention-to-treat*) zgodnie z odpowiednimi wytycznymi NICE DSU [Latimer 2013]. Dostosowanie wielowymiarowe przeprowadzono za pomocą metody średniej zmiennych towarzyszących (MoC, ang. *mean of covariates*). Parametryczne modele przeżycia zostały wygenerowane dla każdego z trzech scenariuszy dopasowania zmiennego, dla modeli indywidualnych i modeli efektów leczenia oraz dla sześciu rozkładów parametrycznych (patrz Tab. 2).

Tab. 2. Opcje analizy przeżycia.

	Opcje w modelu
Korekta zmiennej	Brak korekty (ITT) Korekta AFP Korekta wielowymiarowa (MoC)
Korekta dotycząca kolejnej linii leczenia	Uwzględnienie Brak uwzględnienia
Podejście	Modele indywidualne Modele efektów leczenia (ang. <i>treatment effect models</i>)
Rozkład parametryczny	Weibulla Wykładniczy Log-logistyczny Log-normalny Uogólniony gamma Gompertza

W metodzie MoC do przewidywania wyników dla przeciętnego pacjenta stosuje się średnią wartość każdej ze zmiennych towarzyszących zastosowanych w równaniu prognostycznym, uzyskaną ze standardowej regresji wielowymiarowej. Wynikowe przewidywane przeżycie jest reprezentatywne dla przeciętnego pacjenta. W modelach nieliniowych ograniczeniem tego podejścia jest to, że przewidywane przeżycie dla przeciętnego pacjenta niekoniecznie jest takie samo jak średnie przewidywane przeżycie u wszystkich pacjentów. Niemniej jednak metoda ta jest przejrzysta do wdrożenia i umożliwia prostą charakterystykę niepewności w probabilistycznej analizie wrażliwości. Ocena niepewności jest trudniejsza w przypadku innych podejść, takich jak skorygowane prognozy grupowe (w których krzywa przeżycia jest obliczana dla każdego poziomu zmiennych towarzyszących, po czym średnia krzywa przeżycia jest obliczana jako średnia ważona krzywych przeżycia dla każdego poziomu zmiennych towarzyszących).

Metodę MoC uznano za spójną z metodami zastosowanymi we wcześniej zaplanowanych statystycznych analizach zmiennych towarzyszących badaniu REFLECT, które dokonały (jednoznacznej) korekty wyników w odniesieniu do proporcjonalnych hazardów Coxa.

2.3.1.4 Wybór dystrybucji

Zbadano sześć rozkładów dla wszystkich wyników: rozkład Weibulla, wykładniczy, log-logistyczny, log-normalny, uogólniony gamma oraz Gompertza. Najbardziej odpowiedni rozkład został wybrany na podstawie:

- oceny statystycznej poprawności dopasowania [mierzonej za pomocą kryteriów Akaike Information Criteria (AIC) i Bayesian Information Criteria (BIC)];
- zgodności ze wcześniejszymi ustaleniami metod ekstrapolacji w zaawansowanym HCC.

Statystyczna poprawność dopasowania została uznana za bardziej istotną dla wyboru rozkładu dla badania REFLECT. Kontrola wizualna nie została zastosowana do AFP i analizy wielowymiarowej (przy użyciu metody MoC), ponieważ po korekcie dla wielu zmiennych towarzyszących porównanie z nieskorygowaną krzywą Kaplana-Meiera nie zostało uznane za odpowiednią metodę oceny poprawności dopasowania.

Przeżycie całkowite (OS)

Podczas oceny sorafenibu przeprowadzonej przez NICE w zaawansowanym HCC w 2009 r. krzywa log-normalna została zaakceptowana przez Komitet Oceniający i wykorzystana w analizie podstawowej dla OS. Podczas oceny skomentowano, że krzywa Weibulla może również zapewniać akceptowalne dopasowanie do danych. Podczas ponownego rozpatrzenia w 2016 r. producent przedstawił dwa zestawy dane rzeczywistych. Oba źródła danych pokazują niewielki odsetek pacjentów z dłuższym przeżyciem, co wskazuje na fakt, że krzywa Weibulla nie pasuje do przeżycia obserwowanego w praktyce klinicznej i że krzywa log-normalna stanowi lepsze dopasowanie [NICE 2017].



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

2.3.2 Czas do przerwania leczenia (TTD)

Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) w badaniu REFLECT były prawie kompletne (0% i 4% pacjentów odpowiednio dla lenwatinibu i sorafenibu nie osiągnęło TTD). Krzywe Kaplana-Meiera wykorzystano zatem bezpośrednio do wyznaczenia TTD i dla tego wyniku nie przeprowadzono ekstrapolacji. Dla uproszczenia konserwatywnie założono, że pozostałe 4% pacjentów leczonych sorafenibem zaprzestało leczenia pod koniec okresu obserwacji.

2.3.3 Zdarzenia niepożądane

Działania niepożądane uwzględniane w modelu ekonomicznym obejmują zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) stopnia 3. lub 4. występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z leczonych grup badania REFLECT. Uwzględniono dodatkowe TEAE stopnia 3. lub 4., które wystąpiły u $<5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup leczenia, jeśli eksperci kliniczni z Wielkiej Brytanii zidentyfikowali je jako klinicznie lub ekonomicznie znaczące. Dodatkowymi TEAE zidentyfikowanymi przez ekspertów były biegunka, osłabienie i zmęczenie. Wszystkie zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 7).

Tab. 7. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Liczba pacjentów u których wystąpiło dane zdarzenie [n (%)]	
	Lenwatinib	Sorafenib
Zmęczenie	18 (3,8%)	17 (3,6%)
Biegunka	20 (4,2%)	20 (4,2%)
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	24 (5,0%)	38 (8,0%)
Nadciśnienie	111 (23,3%)	68 (14,3%)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	14 (2,9%)	54 (11,4%)
Astenia	14 (2,9%)	11 (2,3%)

Wzrost transferazy gamma-glutamylowej	26 (5,5%)	19 (4,0%)
Spadek liczby płytek krwi (trombocytopenia)	26 (5,5%)	16 (3,4%)
Białkomocz	27 (5,7%)	8 (1,7%)
Zmniejszenie masy ciała	36 (7,6%)	14 (2,9%)
Podwyższony poziom bilirubiny we krwi	31 (6,5%)	23 (4,8%)

2.4 Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu konieczne było przeprowadzenie przeglądu literatury. W aneksie 1 omówiono szczegółowe wyniki przeprowadzonego przeglądu.

Nie zidentyfikowano badań pierwotnych, w których autorzy oszacowaliby za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności, tj. za pomocą formularzy FHSI-8 oraz EuroQol (EQ-5D) wartości użyteczności dla stanów zdrowia zbliżonych dla tych uwzględnionych w modelu.

Ze względu na brak zidentyfikowanych publikacji za autorami modelu, w analizie przyjęto wartości użyteczności pochodzące z badania REFLECT. W badaniu wartości użyteczności szacowano za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności, tj. za pomocą formularza EQ-5D-3L. Ocena użyteczności została przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia, w 1. dniu każdego kolejnego cyklu leczenia oraz podczas wizyty po zakończeniu leczenia. W analizie ekonomicznej zastosowano zestawy wartości EQ-5D-3L dla Wielkiej Brytanii [Dolan 1997].

Dane EQ-5D-3L z badania REFLECT zostały przeanalizowane w celu wygenerowania średnich wartości użyteczności dla stanu wyjściowego, stanu wolnego od progresji oraz stanu progresji choroby (patrz Tab. 8). Dodatkowe analizy w oparciu o ramiona lenwatinibu i sorafenibu zostały przeprowadzone w celu wyznaczenia:

- średnich wartości dla użyteczności wyjściowej, użyteczności w stanie wolnym od progresji oraz użyteczności dla progresji choroby;
- średnich wartości dla użyteczności wyjściowej, użyteczności w stanie wolnym od progresji oraz użyteczności dla progresji choroby, skorygowanych w oparciu o cechy takie jak: wcześniejsze leczenie, wiek, płeć, region geograficzny, wyjściowa wartość EQ-5D-3L i wyjściowa wartość ECOG-PS, za pomocą dostosowania przeprowadzonego przy użyciu liniowego modelu mieszane.

Tab. 8. Podsumowanie wartości EQ-5D.

		Cała populacja z badania REFLECT	Lenwatinib	Sorafenib
Dane wyjściowe	N	921	463	458

	Średnia (SE)	0,829 (0,0067)	0,823 (0,0101)	0,836 (0,0088)
	Skorygowana średnia (SE)	n.d.	0,784 (0,0113)	0,798 (0,0113)
Stan wolny od progresji	N	852	421	431
	Średnia (SE)	0,745 (0,0079)	0,750 (0,0105)	0,740 (0,0118)
	Skorygowana średnia (SE)	n.d.	0,745 (0,0116)	0,737 (0,0115)
Stan po progresji choroby	N	755	373	382
	Średnia (SE)	0,678 (0,0118)	0,678 (0,0163)	0,679 (0,0170)
	Skorygowana średnia (SE)	n.d.	0,665 (0,0188)	0,656 (0,0185)

SE – błąd standardowy; n.d. - nie dotyczy.

Skorygowane średnie wartości użyteczności dla stanu zdrowia wolnego od progresji i stanu progresji choroby były podobne między ramionami lenwatinibu i sorafenibu, z niewielką różnicą na korzyść lenwatinibu. Dlatego konserwatywnie założono, że wartości użyteczności w ramionach lenwatinibu i sorafenibu są równe wartościom średnim w pełnej populacji badania REFLECT. Wartości użyteczności przyjęte w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 9).

Tab. 9. Wartości użyteczności przyjęte w modelu.

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	Błąd standardowy
Stan wolny od progresji	0,745	0,0079
Stan po progresji choroby	0,678	0,0118

Względnie mała różnica między wartościami użyteczności dla stanu wolnego od progresji i stanu po progresji choroby może wynikać z harmonogramu gromadzenia danych w przypadku badania REFLECT oraz bliskości czasowej pomiaru po progresji choroby od momentu wystąpienia progresji. Według brytyjskich ekspertów klinicznych, HCC ma znaczący wpływ na funkcjonowanie i samopoczucie pacjenta, w związku z czym ocena HRQoL po progresji w ich opinii może być zawyżona [Gandhi 2014]. Niemniej jednak EQ-5D-3L z REFLECT uznano za najbardziej odpowiednie źródło danych z zakresu HRQoL, biorąc pod uwagę zgodność populacji pacjentów.

Zakładano, że wartość HRQoL jest stała w każdym stanie zdrowia, ale wraz z przechodzeniem pacjentów do stanu po progresji choroby, średnia wartość HRQoL odczuwana przez pacjentów malała w czasie. Biorąc pod uwagę wyzwania związane z wartościami użyteczności po progresji opisane powyżej, analiza może nie być w stanie odpowiednio uchwycić spadku HRQoL doświadczanego po progresji choroby, szczególnie pod koniec życia. Biorąc pod uwagę, że stosowanie lenwatinibu jest związane z opóźnieniem progresji choroby, można zakładać, że model nie jest w stanie wychwycić pełnej korzyści HRQoL związanej ze stosowaniem lenwatinibu.

2.5 Struktura zużycia zasobów

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- wnioskowaną interwencją - lenwatynibem;
- zdefiniowanym komparatorem - sorafenibem;
- monitorowaniem do progresji choroby;
- monitorowaniem po progresji choroby;
- BSC po progresji choroby;
- opieką społeczną po progresji choroby;
- opieką terminalną;
- leczeniem działań niepożądanych.

Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W modelu, wyniki dotyczące kosztów podzielono, w zależności od analizowanego stanu zdrowia, na koszty związane ze stanem przed progresją choroby (koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu, koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych) oraz koszty związane ze stanem po progresji choroby (koszt BSC, koszt monitorowania leczenia, koszt opieki społecznej, koszt leczenia działań niepożądanych oraz koszt opieki terminalnej).

Koszty pozostałych leków szacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. oraz sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. (ceny obliczono na podstawie informacji z zakresu liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwoty refundacji przeznaczonej na dany lek). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat zawierający daną substancję czynną, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych. Przyjęte w analizie koszty oparto na oszacowanym koszcie 1 mg, 1 ml lub innej jednostki podstawowej, który pomnożono tak, by otrzymać wielkość zdefiniowaną przez model.

2.5.1 Koszt lenwatynibu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Lenvima®:

- 4 mg x 30 kapsułek.

Cenę zbytu netto preparatów Lenvima® przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę.

Zgodnie z ChPL oraz zapisem wnioskowanego programu lekowego, zalecany sposób dawkowania lenwatinibu we wnioskowanym wskazaniu wynosi 8 mg (dwie kapsułki po 4 mg raz na dobę) u pacjentów o masie ciała <60 kg i 12 mg (trzy kapsułki po 4 mg raz na dobę) u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg. W przypadku konieczności zmniejszenia dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 8 mg na dobę lub 4 mg na dobę [ChPL Lenvima].

W badaniu REFLECT 32% oraz 68% pacjentów z ramienia lenwatinibu charakteryzowało się odpowiednio masą ciała <60 kg oraz ≥60 kg [Kudo 2018].

Intensywność dawkowania w przypadku 8 mg wynosiła 87,7%, zaś w przypadku 12 mg wynosiła 87,5%.

Oszacowanie cen i odpłatności lenwatinibu przedstawiono w

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Cena NFZ za 1 tabletkę [PLN]
Lenvima, kapsułki twarde, 4 mg	30 tabl.					

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Cena NFZ za 1 tabletkę [PLN]
Lenvima, kapsułki twarde, 4 mg	30 tabl.					

2.5.2 Koszt technologii opcjonalnej (sorafenibu)

Koszt uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. sorafenibu oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. Szczegółowe informacje przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”.

Informacje z zakresu dawkowania analizowanej substancji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego:

- sorafenib – zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę [ChPL Nexavar]

Zgodnie z danymi z poziomu pacjenta z badania REFLECT, dostarczonymi przez wnioskodawcę, intensywność dawki w modelu przyjęto na poziomie 83%. W wyniku korekcji zalecanej dawki dziennej o przyjętą intensywność dawkowania w modelu przyjęto dzienną dawkę sorafenibu na poziomie 664 mg.

W Tab. 12 podsumowano koszty ponoszone przez NFZ na technologie opcjonalne uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Tab. 12. Koszt technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie.

Nazwa substancji	Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt za mg [PLN]	Dawka do bowa [mg]	Koszt stosowania na cykl, tj. 28 dni - NFZ [PLN]
Sorafenib	112 tab. a 200 mg	22 400	14334,33	0,64	664	11 897,49

2.5.3 Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby

Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym – procedura nr 5.08.08.0000009 (Diagnostyka w programie leczenia raka wątrobowokomórkowego). Zgodnie z załącznikiem nr 1l (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r., procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000009 wyceniono na 3706,00 PLN – patrz Tab. 13.

Tab. 13. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.

Opis procedury	Numer procedury	Roczny ryczałt [PLN]	Koszt na cykl [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia raka wątrobowokomórkowego	5.08.08.0000016	3 706,00	284,30

2.5.4 Koszt monitorowania leczenia po progresji choroby

Koszt monitorowania po progresji obejmuje następujące kroki terapeutyczne:



W poniższej tabeli (Tab. 14) przedstawiono całkowity koszt ponoszony na monitorowanie po progresji choroby z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztowych. Zużycie zasobów przyjęto na podstawie danych z ankiety.

Tab. 14. Koszty monitorowania leczenia po progresji choroby.

Kategoria	Rodzaj	Koszt na cykl [PLN]	Odsetek chorych wymagających takiego leczenia (%)	Koszt całkowity monitorowania po progresji choroby/cykl [PLN]
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Badania radiologiczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Badania laboratoryjne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
Hospitalizacje	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.4.1 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach monitorowania leczenia po progresji choroby w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia nr 4 (5a) do zarządzenia nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r., wizyty specjalistyczne rozliczane są w ramach grupy W-11 (świadczenia specjalistyczne 1-go typu), którą wyceniono na 40 PLN. Częstość wizyt ambulatoryjnych, przyjęto zgodnie z opinią eksperta [REDAKTOWANE]. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia po progresji choroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 15).

Tab. 15. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia po progresji choroby.

Rodzaj	Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Koszt [PLN]	Liczba wizyt w ciągu miesiąca	Liczba wizyt w ciągu 28 dni	Całkowity koszt na cykl [PLN]
Wizyty specjalistyczne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	40,00	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

2.5.4.2 Badania radiologiczne

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci monitorowani po progresji choroby mają wykonywane następujące badania radiologiczne: [REDAKTOWANE]

Koszt badań radiologicznych obliczono na podstawie załącznika 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r., w którym wyceniono procedury: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Całkowity koszt (koszt na cykl) badań radiologicznych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia po progresji choroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 16).

Tab. 16. Koszty badań radiologicznych wykonywanych w ramach monitorowania po progresji choroby.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt [PLN]	Liczba w ciągu miesiąca	Liczba w ciągu cyklu	Całkowity koszt (koszt na cykl, tj. 28 dni) [PLN]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

--	--	--	--	--	--

2.5.4.3 Badania laboratoryjne

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że wszyscy pacjenci monitorowani po progresji choroby mają wykonywane następujące badania laboratoryjne

Całkowity koszt (koszt na cykl) badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia po progresji choroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 17).

Tab. 17. Koszty badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach monitorowania po progresji choroby.

Kategoria	Lista	Liczba w ciągu miesiąca	Liczba w ciągu cyklu

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podsumowanie kosztów					
Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt [PLN]	Liczba w ciągu miesiąca	Liczba w ciągu cyklu	Całkowity koszt (koszt na cykl tj. 28 dni) [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.4.4 Hospitalizacje

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci monitorowani po progresji choroby wymagają [REDACTED]

Wartość hospitalizacji opracowano na podstawie danych przedstawionych w zarządzeniu nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2019 r. oraz danych ze statystyk systemu JGP dotyczących średniej wartości jednostek hospitalizacji oraz liczby hospitalizacji z 2018 dla danej grupy JGP.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeprowadzonej ankiecie, przyjęto, że pacjenci są hospitalizowani [REDACTED]

Oszacowane koszty hospitalizacji w ramach monitorowania po progresji choroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 18).

Tab. 18. Koszt hospitalizacji w ramach monitorowania po progresji choroby.

Hospitalizacje	Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (NFZ 2018) [PLN]	Liczba hospitalizacji (NFZ 2018)	Średnia ważona wartość hospitalizacji [PLN]	Liczba hospitalizacji w ciągu miesiąca	Liczba hospitalizacji/cykl	Koszt hospitalizacji na cykl [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

2.5.5 Koszt BSC po progresji choroby

Założenia dotyczące najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) zdefiniowane na podstawie opinii eksperta uwzględniają następujące kroki terapeutyczne:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W poniższej tabeli (Tab. 19 Tab. 12) przedstawiono całkowity koszt ponoszony na BSC z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztowych. Zużycie zasobów w zakresie BSC przyjęto na podstawie danych z ankiety.

Tab. 19. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego po progresji.

Kategoria	Rodzaj	Koszt na cykl [PLN]		Odsetek chorych wymagających takiego leczenia [%]	Koszt całkowity BSC po progresji choroby/ cykl [PLN]	
		P. wspólna	P. NFZ		P. wspólna	P. NFZ
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.5.1 Farmakoterapia

Według przeprowadzonego badania ankietowego, [REDACTED]

Koszty leków opracowano na podstawie danych zawartych w aktualnym obwieszczeniu MZ oraz sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. W przypadku substancji nierefundowanych w Polsce, ich koszt opracowano poprzez losowe wybranie jednego, dostępnego na polskim rynku preparatu, zawierającego analizowaną substancję. Czas trwania leczenia dla poszczególnych substancji przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL leków. [REDACTED]

Dawkowanie poszczególnych uwzględnionych substancji opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie WHO [WHO DDD]. Szczegółowe informacje w zakresie substancji uwzględnionych w ramach poszczególnych grup analizowanych leków przedstawiono w zakładce *Dane kosztowe* modelu ekonomicznego.

Koszt leczenia przeciwbólowego z perspektywy wspólnej oraz NFZ podsumowano w poniższej tabeli (Tab. 20).

Tab. 20. Koszt farmakoterapii.

Substancja	Koszt za cykl [PLN]		Odsetek wymagający takiego leczenia [%]	Koszt całkowity [PLN]	
	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.5.2 Zabiegi

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach BSC po progresji choroby wymagają [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartość świadczenia związanego z [REDACTED] opracowano na podstawie danych przedstawionych w zarządzeniu nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2019 r. oraz danych ze statystyk systemu JGP dotyczących średniej wartości jednostek hospitalizacji oraz liczby hospitalizacji z 2018 dla danej grupy JGP. Częstość wykonywania zabiegu przyjęto na poziomie [REDACTED] [REDACTED] Liczbę cykli, w jakich pacjent znajduje się w stanie progresji choroby otrzymano poprzez zsumowanie wartości w kolumnie K arkusza *Appendix Transition (LEN)*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 21. Koszt związany z [REDACTED]

Rodzaj świadczenia	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (NFZ 2018) [PLN]	Liczba hospitalizacji (NFZ 2018)	Liczba hospitalizacji w ciągu stanu progresji choroby	Liczba hospitalizacji/cykl	Koszt hospitalizacji na cykl [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.5.3 Radioterapia paliatywna

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci monitorowani po progresji choroby wymagają [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

Numer procedury NFZ	Opis	Całkowity koszt [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.6 Koszt opieki społecznej po progresji choroby

Według opinii eksperta, pacjenci po progresji choroby objęci są [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli [REDACTED] przedstawiono całkowity koszt ponoszony na [REDACTED] z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztowych. Zużycie zasobów w zakresie opieki społecznej przyjęto na podstawie danych z ankiety.

[REDACTED]

Kategoria	Koszt na cykl [PLN]	Odsetek chorych wymagających takiego leczenia [%]	Koszt całkowity monitorowania po progresji choroby/cykl [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.6.1 Hospicjum

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni po progresji choroby

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSOZ z dnia 31 lipca 2018 r. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cen produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.; szczegółowe informacje zestawiono w aneksie 5. Pacjenci, którzy są w hospicjum, w tym samym czasie nie mogą mieć naliczanych kosztów hospitalizacji oraz radioterapii paliatywnej. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, liczbę dni, jaką pacjenci spędzają w hospicjum oszacowano poprzez odjęcie czasu hospitalizacji oraz czasu radioterapii paliatywnej.

Koszty leczenia ponoszone na hospicjum w przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 24).

Tab. 24. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.02	punkt	osobodzierń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1
			osobodzierń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
			osobodzierń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,8
Średnia					7,95
Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.02	punkt	osobodzierń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1

Liczba dni na cykl	████
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum domowym	████████
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarym	████████
Średni koszt leczenia terminalnego w hospicjum domowym /cykl	████████
Średni koszt leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarym /cykl	████████

2.5.6.2 Świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni po progresji choroby korzystają ██████████

Koszt świadczeń w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym szacowano w oparciu o załącznik 2(1c) do zarządzenie nr 152/2019/DSOZ z dnia 6 listopada *Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych od 01.01.2020 r. do 31.12.2020 r.* Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form świadczeń jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym przyjęto średnią cen produktu dla świadczeń. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.; szczegółowe informacje zestawiono w aneksie 5). Pacjenci, którzy są w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym, w tym samym czasie nie mogą mieć naliczanych kosztów hospitalizacji oraz radioterapii paliatywnej. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, liczbę dni, jaką pacjenci spędzają w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym oszacowano poprzez odjęcie czasu hospitalizacji oraz czasu radioterapii paliatywnej.

Koszty leczenia ponoszone na świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 25).

Tab. 25. Koszty leczenia ponoszone na świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczenia w zakresie świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym /o opiekuńczo-leczniczym	3,54	3,54	3,54	3,54	3,54
	7	7	7	7	7,00
	5,05	5,05	5,05	5,05	5,05
	8,51	8,51	8,51	8,51	8,51
	12,1	12,1	12,1	12,1	12,10
Średnia					7,24

Liczba dni/cykl	████
Średni koszt	████████
Średni koszt/cykl	████████

2.5.6.3 Świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowym domowym

Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni po progresji choroby korzystają ze ██████████

Koszt świadczeń w pielęgniarstwie długoterminowym domowym szacowano w oparciu o załącznik 2(1c) do zarządzenia nr 94/2019/DSOZ z dnia 18 lipca 2019 r. *Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych od 01.01.2020 r. do 31.12.2020 r.* Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form świadczeń jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowym domowym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.; szczegółowe informacje zestawiono w aneksie 5. Pacjenci, którzy są objęci pielęgniarstwem długoterminowym domowym, w tym samym czasie nie mogą mieć naliczanych kosztów hospitalizacji oraz radioterapii paliatywnej. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, liczbę dni, przez którą pacjenci objęci są pielęgniarstwem długoterminowym domowym oszacowano poprzez odjęcie czasu hospitalizacji oraz czasu radioterapii paliatywnej.

Koszty leczenia ponoszone na świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowym domowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 26).

Tab. 26. Koszty leczenia ponoszone na świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowym domowym.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowym domowym	14.2142.026.04	punkt	osobodzień za świadczenia pielęgniarstwie długoterminowym domowym dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania	5.15.00.0000144	1

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczenia w zakresie świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
			osobodzień za świadczenia pielęgnacyjne w pielęgniarstwie w długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod tym samym adresem zamieszkania	5.15.00.0000145	0,5
Średnia					■
Liczba dni/cykl					■
Średni koszt					■
Średni koszt/cykl					■

2.5.7 Koszt opieki terminalnej

Opieka terminalna dotyczy ostatnich 3 miesięcy życia pacjenta. Z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej ■■■■■

■■■■■ Szacunki dotyczące kosztów opieki terminalnej oparto zatem na koszcie BSC po progresji choroby (patrz rozdział 2.5.5). Przyjęto zatem założenie, że wykorzystanie zasobów medycznych w opiece terminalnej względem BSC stanowi ■■■■■

Koszty leczenia ponoszone na opiekę terminalną przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 27).

Tab. 27. Koszty leczenia ponoszone na opiekę terminalną.

Kategoria	Koszt na cykl		Mnożnik	Koszt w opiece terminalnej		Całkowity koszt opieki terminalnej	
	P. wspólna [PLN]	P. NFZ [PLN]		P. wspólna [PLN]	P. NFZ [PLN]	P. wspólna [PLN]	P. NFZ [PLN]
BSC stosowane po progresji choroby	■■■■■	■■■■■	■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Opieka społeczna po progresji choroby	■■■■■		■	■■■■■			

2.5.8 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie efektywności kosztów uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla najczęściej występujących ($\geq 5\%$ odsetka pacjentów) zdarzeń niepożądanych (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) 3. i 4. stopnia, doświadczanych przez pacjentów

przyjmujących lenwatynib lub sorafenib. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.3.3.

Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów, informacje przedstawione w załączniku 1j do zarządzenia nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r., załączniku 1e do zarządzenia nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r., Sprawozdanie Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. oraz najnowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o wycenę procedur nr 5.08.05.0000013, 5.08.05.0000014 (tj. leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia) na 54,08 PLN za każdy osobodzień. Ponadto, sumowane są one z procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/zakwaterowanie) wycenioną na 557,02 PLN za każdy dzień początkowego okresu hospitalizacji, po czym od 4. dnia wycena ta zmniejszana jest do 501,32 PLN.

Szczegółowe informacje z zakresu szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w zakładce *Dane kosztowe* modelu ekonomicznego.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w pierwszym cyklu analizy. Założono, że wszystkie zdarzenia wymagające hospitalizacji, zostaną wyleczone w trakcie jej trwania. W przypadku zdarzeń niepożądanych, które nie wymagają hospitalizacji (zmęczenie), na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach oszacowano standardowe koszty ponoszone na ich leczenie. W modelu nie uwzględniono kosztów leczenia wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej oraz białkomoczu. Związane jest to z faktem, że najczęściej zdarzenia te nie wymagają specyficznego leczenia, a koszty ponoszone na ich leczenie zostały już uwzględnione w kosztach monitorowania leczenia (m.in. badania biochemiczne).

W Tab. 28 podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, na podstawie której określono czas hospitalizacji w przypadku leczenia poszczególnych AE (ang. *adverse event*). W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni czas leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP.

Tab. 28. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 2018 roku	Długość hospitalizacji w 2018 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie [PLN]	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]	
							Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Zmęczenie	Pacjenci nie wymagają hospitalizacji, pacjenci stosują terapię prednizonem.						16,58	22,54
Biegunka	K26 zaburzenia wodno-elektrolitowe	11527	5	5	270,40	2673,70	2 944,10	
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Brak kosztów						0,00	
Nadciśnienie	E86 nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	980	9	4,1	223,54	2239,29	2 462,83	
	E87 ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 571	5					
	E88 nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	35 733	4					
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	J49 łagodne choroby dermatologiczne	25138	2	2	108,16	1114,04	1 222,20	
Astenia	K27a zaburzenia odżywiania > 17 r.ż.	29574	5	5	270,40	2673,70	2 944,10	
Wzrost transferazy gamma-glutamylowej	G16 ostre choroby wątroby	9340	5	5	270,40	2673,70	2 944,10	
Spadek liczby płytek krwi (trombocytopenia)	Zaburzenia krzepnięcia, inne choroby krwi śledziona > 1 dnia	23357	4	4	216,32	2172,38	2 388,70	
Białkomocz	Brak kosztów.						0,00	
Zmniejszenie masy ciała	K27a zaburzenia odżywiania > 17 r.ż.	29574	5	5	270,40	2673,70	2 944,10	
Podwyższony poziom bilirubiny we krwi	G16 ostre choroby wątroby	9340	5	5	270,40	2673,70	2 944,10	

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

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

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Testowane scenariusze przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 29).

Tab. 29. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Koszty śmiertelności	Uwzględnienie kosztu	Brak uwzględnienia	W modelu uwzględniono koszt dotyczący opieki terminalnej. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz z wykluczeniem kosztów śmiertelności.
B1	Korekta współzmiennych	Korekta wielowymiarowa	Brak uwzględnienia korekty współzmiennych	Według wytycznych EMA dotyczących korekty cech wyjściowych w badaniach klinicznych, w przypadku braku równowagi silnych predyktorów wyników, korekta takich zmiennych wpływa na poprawę precyzji i wydajności analizy [EMA 2015], rozdział 2.3.1
B2			Uwzględnienie korekty AFP	
C1		Log-logistyczny	Weibulla	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
C2	Modele parametryczne dla krzywej OS		Wykładniczy	Na podstawie wyników AIC i BIC uznano, że rozkład log-normalny daje najlepsze dopasowanie do danych z zakresu OS. W ramach analizy wrażliwości testowano inne dostępne modele parametryczne, które również dawały jedno z lepszych dopasowań do dostępnych danych, rozdział 2.3.1.4.
C3			Log-normalny	
C4			Gamma	
C5			Gompertza	
D1	Modele parametryczne dla krzywej PFS	Log-normalny	Weibulla	Na podstawie wyników AIC i BIC uznano, że rozkład log-normalny daje najlepsze dopasowanie do danych z zakresu PFS, w ramach analizy wrażliwości testowano inne dostępne modele parametryczne, które również dawały jedno z lepszych dopasowań do dostępnych danych, rozdział 2.3.1.4.
D2			Wykładniczy	
D3			Log-logistyczny	
D4			Gamma	
D5			Gompertza	
E1	Horyzont czasowy	20 lat	1 rok	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy zbliżony do horyzontu badania REFLECT, rozdział 1.6.
E2			2 lata	
E3			5 lat	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
F	Dawka dzienna lenwatinibu	8 mg/dzień dla 31,7% populacji 12 mg/dzień dla 68,3% populacji	12 mg/dzień dla 100% populacji	Rozkład dziennych dawek przyjęto zgodnie z danymi z badania REFLECT, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny rozkład dawek zakładający wyższą dawkę dla całej populacji, rozdział 2.5.1.
G	Korekta związana z kolejną linią leczenia	Uwzględnienie korekty	Brak uwzględnienia korekty	Według wytycznych EMA dotyczących korekty cech wyjściowych w badaniach klinicznych, w przypadku braku równowagi silnych predyktorów wyników, korekta takich zmiennych wpływa na poprawę precyzji i wydajności analizy [EMA 2015], rozdział 2.3.1.
H	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	koszty: 0% efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6.

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*);

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). Przeprowadzono 1000 symulacji Monte Carlo (liczbę powtórzeń można modyfikować w komórce C37 w arkuszu *Sensitivity analysis*). Wyniki wykreślono na płaszczyźnie efektywności kosztowej (CEP, ang. *cost-effectiveness plane*) w formie wykresu rozrzutu oraz wygenerowano krzywą akceptowalności kosztów (CEAC, *cost-*

effectiveness acceptability curve). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

W Tab. 30 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tab. 30. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Parametr	Rozkład
Wartości użyteczności	Beta
Parametry związane z dawkowaniem lenwatynibu i sorafenibu	Beta
Koszt zdarzeń niepożądanych	Gamma
Odsetek pacjentów z danym zdarzeniem niepożądanym	Beta
Dane kosztowe (koszt diagnostyki w programie lekowym, monitorowania po progresji choroby, BSC, opieki społecznej, śmiertelności, zdarzeń niepożądanych)	Gamma
Parametry poszczególnych analizowanych modeli parametrycznych bez korekty, dla proporcjonalnego hazardu (z wyjątkiem indywidualnego modelu wykładniczego bez korekty)	Choleskiego
Parametry indywidualnego modelu wykładniczego bez korekty	Normalny

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

- 1) podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii);
- 2) zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych, uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

Natomiast w przypadku przypisania sorafenibowi skuteczności i bezpieczeństwa lenwatynibu, tj. przyjęcia HR dla OS i PFS na poziomie 1 oraz uwzględnienia częstości zdarzeń niepożądanych dla sorafenibu na takim samym poziomie jak dla lenwatynibu,

uzyskano brak różnic w zakresie QALY, tj. w przypadku obu interwencji uzyskano QALY na poziomie 1,20.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

Zidentyfikowane w analizie klinicznej badania obserwacyjne [AEK Lenvima HCC], w których oceniano lenwatynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniej leczeniu ogólnemu, ze względu na krótszy horyzont obserwacji nie stanowiły podstawy do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu. Jako walidację zewnętrzną modelu można uznać uwzględnienie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych dotyczących identyfikacji czynników prognostycznych (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.3.1.2). Powyższe dane wykorzystano w celu wyboru modelu parametrycznego najlepiej odwzorowującego przeżycie pacjentów. Uwzględniając dane przekazane przez ekspertów klinicznych oraz wykonując testy statystyczne zidentyfikowano zmienne, wzięte pod uwagę w dostosowaniach wielowymiarowych. W przypadku analizy przypadku podstawowego (tj. analizy wielowymiarowej przy użyciu metody MoC), statystyki dopasowania modelu (AIC/BIC) dla danych lenwatynibu i sorafenibu sugerowały, że rozkład log-logistyczny był preferowany dla OS, przy czym rozkład log-normalny i rozkład uogólniony gamma wykazały porównywalnie dobre dopasowanie do danych (patrz rozdział 2.3.1.4). Wybór rozkładu log-logistycznego również przyjęto za zgodny z ustaleniami oceny NICE dotyczącej sorafenibu w leczeniu zaawansowanego HCC z 2016 r. (przyjmującymi krzywą log-normalną jako odpowiednie dopasowanie OS), ponieważ w przypadku niektórych zakresów parametrów kształt funkcji log-normalnej i log-logistycznej przybiera podobny charakter [Dey 2009].

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, w których oceniano lenwatynib stosowany u dorosłych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, uprzednio nieleczonych systemowo. W ramach obu zidentyfikowanych analiz wykazano, że leczenie lenwatynibem wiąże się z przyrostem QALY – wnioski zgodne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdział 3).

W przypadku analizy Kobayashi 2019, według statystyk dopasowania modelu (AIC/BIC) dla lenwatynibu i sorafenibu przyjęto, że rozkład log-logistyczny był preferowany w ramach dopasowania OS. W przypadku PFS, miary statystyczne wskazały, że rozkład log-normalny był preferowany dla lenwatynibu, podczas gdy rozkład gamma był preferowany dla sorafenibu. Według autorów analizy zastosowanie rozkładu log-normalnego zapewniało jednak bardziej wiarygodne klinicznie wyniki. Założenia autorów modelu są zatem zgodne z założeniami niniejszej analizy. Autorzy korzystając z danych ekstrapolowanych wykazali, że pacjenci z grupy lenwatynibu pozostają dłużej zarówno w stanie bez progresji, jak również horyzont życiowy jest w ich przypadku dłuższy niż u pacjentów przyjmujących sorafenib. Niższy koszt lenwatynibu rekompensuje poniesione wyższe koszty zasobów medycznych przez pacjentów z grupy lenwatynibu, którzy przeżywają dłużej niż pacjenci z grupy sorafenibu. Wyniki analizy wrażliwości wykazały stabilność wyników analizy.

W przypadku analizy Kim 2020, na podstawie statystyk AIC oraz BIC ustalono, że rozkłady log-logistyczny i log-normalny były preferowane odpowiednio dla lenwatyribu i sorafenibu w przypadku dopasowania do krzywych OS i PFS. W analizie przyjęto zatem dopasowanie krzywych za pomocą rozkładu mieszanego powstałego z zaimplementowania rozkładu log-logistycznego w przypadku dopasowania dla lenwatyribu oraz log-normalnego w przypadku dopasowania dla sorafenibu.

3 Wyniki

Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ. Ze względu na to, że wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach BSC po progresji choroby, opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii) odstępiono od przedstawienia perspektywy wspólnej.

3.1 Lenwatynib vs sorafenib

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

W tabeli poniżej (Tab. 31) przedstawiono uzyskane wyniki dla analizy podstawowej.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie 20 lat oszacowano na poziomie

Cena zbytu netto lenwatynibu (Lenvima®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (155 514 PLN/QALY), wynosi

Tab. 31. Wyniki analizy podstawowej: lenwatynib vs sorafenib, perspektywa NFZ.

Kategoria	Lenwatynib	Sorafenib	Lenwatynib vs Sorafenib
Efekty (QALY)			
Koszt całkowity [PLN]			
Koszt leków stosowanych w I linii [PLN]			
Koszt zużycia zasobów medycznych [PLN]			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszt opieki terminalnej [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			
Progowa CZN [PLN]			

Kategoria	Lenwatynib	Sorafenib	Lenwatynib vs Sorafenib
Koszt całkowity [PLN]			
Koszt leków stosowanych w I linii [PLN]			
Koszt zużycia zasobów medycznych [PLN]			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszt opieki terminalnej [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			
Progowa CZN [PLN]			

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)

3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie lenwatynibem

Najniższą wartość współczynnika ICUR otrzymano przy założeniach scenariusza D3. Najwyższą wartość współczynnika ICUR otrzymano przy założeniach scenariusza E1. Cena progowa lenwatynibu wahała się od (scenariusz D4) (scenariusz D3).

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania lenwatynibu z sorafenibem przedstawiono w Tab. 32, Tab. 33, Tab. 34, Tab. 35.

Tab. 32. Wyniki analizy scenariuszowej: lenwatinib vs sorafenib

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Lenwatinib	Sorafenib	Różnica	Lenwatinib	Sorafenib	Różnica		
Podstawowy								
A (Brak uwzględnienia kosztów śmiertelności)								
B1 (Brak uwzględnienia korekty współzależnej)								
B2 (Uwzględnienie korekty AFP)								
C1 (Dopasowanie krzywej OS - model Weibulla)								
C2 (Dopasowanie krzywej OS - model wykładniczy)								
C3 (Dopasowanie krzywej OS - model log-normalny)								
C4 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład gamma)								
C5 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład Gomperta)								
D1 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Weibulla)								
D2 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład wykładniczy)								
D3 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład log-logistyczny)								
D4 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład gamma)								
D5 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Gomperta)								
E1 (Horizont czasowy: 1 rok)								
E2 (Horizont czasowy: 2 lata)								
E3 (Horizont czasowy: 5 lat)								
F (Dawka dzienna lenwatinibu = 12 mg dla 100% populacji)								
G (Brak uwzględnienia korekty związanej z kolejną linią leczenia)								
H (Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów = 0%)								

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); NMA – metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*); OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

Tab. 33. Wyniki analizy scenariuszowej: lenwatynib vs sorafenib

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica		
A (brak uwzględnienia kosztów śmiertelności)								
B1 (Brak uwzględnienia korekty współziennej)								
B2 (Uwzględnienie korekty AFP)								
C1 (Dopasowanie krzywej OS - model Weibulla)								
C2 (Dopasowanie krzywej OS - model wykładniczy)								
C3 (Dopasowanie krzywej OS - model log-normalny)								
C4 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład gamma)								
C5 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład Gompertza)								
D1 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Weibulla)								
D2 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład wykładniczy)								
D3 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład log-logistyczny)								
D4 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład gamma)								

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Lenwatynib	Sorafeni b	Różnica	Lenwatynib	Sorafeni b	Różnica		
D5 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Gompertza)								
E1 (Horizont czasowy: 1 rok)								
E2 (Horizont czasowy: 2 lata)								
E3 (Horizont czasowy: 5 lat)								
F (Dawka dzienna lenwatynibu = 12 mg dla 100% populacji)								
G (Brak uwzględnienia korekty związanej z kolejną linią leczenia)								
H (Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów = 0%)								

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); NMA – metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*); OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

Tab. 34. Wyniki analizy scenariuszowej: lenwatynib vs sorafeni b, ██████████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Lenwatynib	Sorafeni b	Różnica	Lenwatynib	Sorafeni b	Różnica		
Podstawowy								
A (brak uwzględnienia kosztów śmiertelności)								
B1 (Brak uwzględnienia korekty współzmiennej)								

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZH [PLN]
	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica		
B2 (Uwzględnienie korekty AFP)	████	████	████	████	████	████	████	████
C1 (Dopasowanie krzywej OS - model Weibulla)	████	████	████	████	████	████	████	████
C2 (Dopasowanie krzywej OS - model wykładniczy)	████	████	████	████	████	████	████	████
C3 (Dopasowanie krzywej OS - model log-normalny)	████	████	████	████	████	████	████	████
C4 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład gamma)	████	████	████	████	████	████	████	████
C5 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład Gomperta)	████	████	████	████	████	████	████	████
D1 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Weibulla)	████	████	████	████	████	████	████	████
D2 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład wykładniczy)	████	████	████	████	████	████	████	████
D3 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład log-logistyczny)	████	████	████	████	████	████	████	████
D4 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład gamma)	████	████	████	████	████	████	████	████
D5 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Gomperta)	████	████	████	████	████	████	████	████
E1 (Horizont czasowy: 1 rok)	████	████	████	████	████	████	████	████
E2 (Horizont czasowy: 2 lata)	████	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica		
E3 (Horizont czasowy: 5 lat)								
F (Dawka dzienna lenwatynibu = 12 mg dla 100% populacji)								
G (Brak uwzględnienia korekty związanej z kolejną linią leczenia)								
H (Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów = 0%)								

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); NMA – metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*); OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

Tab. 35. Wyniki analizy scenariuszowej: lenwatynib vs sorafenib,

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica		
A (brak uwzględnienia kosztów śmiertelności)								
B1 (Brak uwzględnienia korekty współziennej)								
B2 (Uwzględnienie korekty AFP)								
C1 (Dopasowanie krzywej OS - model Weibulla)								
C2 (Dopasowanie krzywej OS - model wykładniczy)								

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZH [PLN]
	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica		
C3 (Dopasowanie krzywej OS - model log-normalny)	■	■	■	■	■	■	■	■
C4 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład gamma)	■	■	■	■	■	■	■	■
C5 (Dopasowanie krzywej OS - rozkład Gomperta)	■	■	■	■	■	■	■	■
D1 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Weibulla)	■	■	■	■	■	■	■	■
D2 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład wykładniczy)	■	■	■	■	■	■	■	■
D3 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład log-logistyczny)	■	■	■	■	■	■	■	■
D4 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład gamma)	■	■	■	■	■	■	■	■
D5 (Dopasowanie krzywej PFS - rozkład Gomperta)	■	■	■	■	■	■	■	■
E1 (Horizont czasowy: 1 rok)	■	■	■	■	■	■	■	■
E2 (Horizont czasowy: 2 lata)	■	■	■	■	■	■	■	■
E3 (Horizont czasowy: 5 lat)	■	■	■	■	■	■	■	■
F (Dawka dzienna lenwatynibu = 12 mg dla 100% populacji)	■	■	■	■	■	■	■	■
G (Brak uwzględnienia korekty związanej z kolejną linią leczenia)	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica	Lenwatynib	Sorafenib	Różnica		
H (Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów = 0%)	■	■	■	■	■	■	■	■

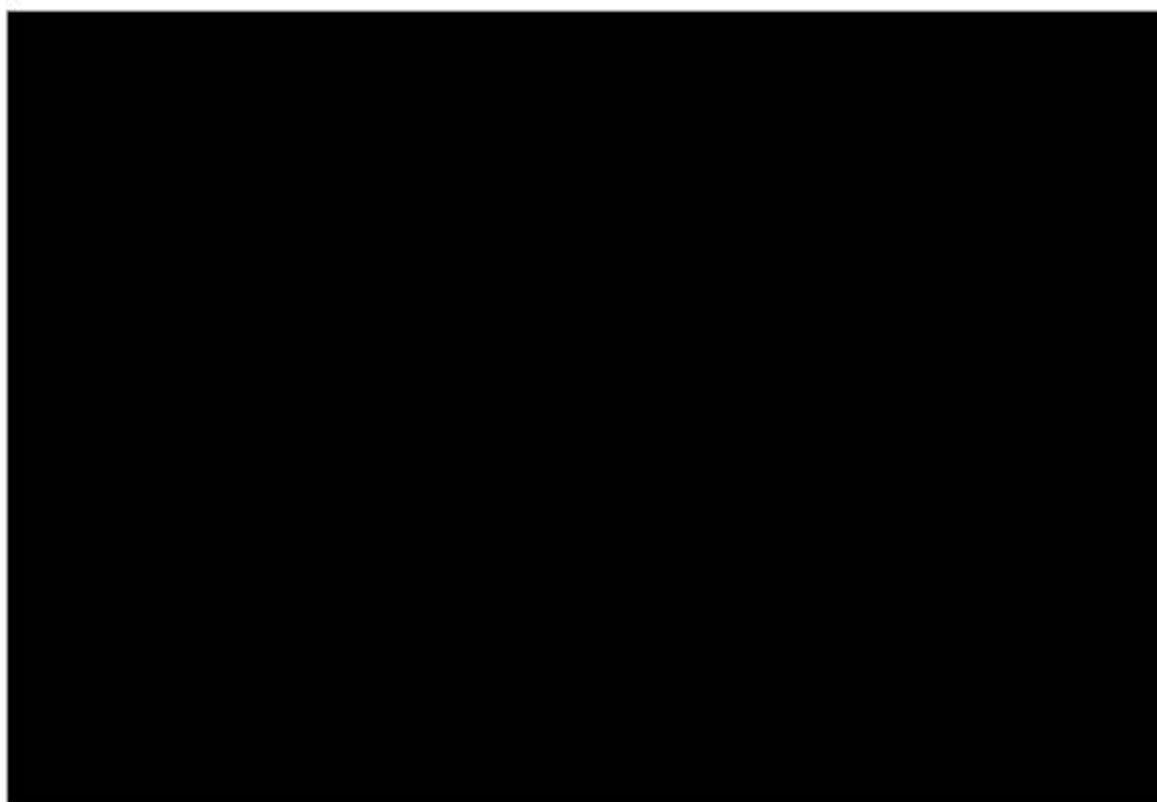
CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); NMA – metaanaliza sieciowa (NMA, ang. *network meta-analysis*); OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

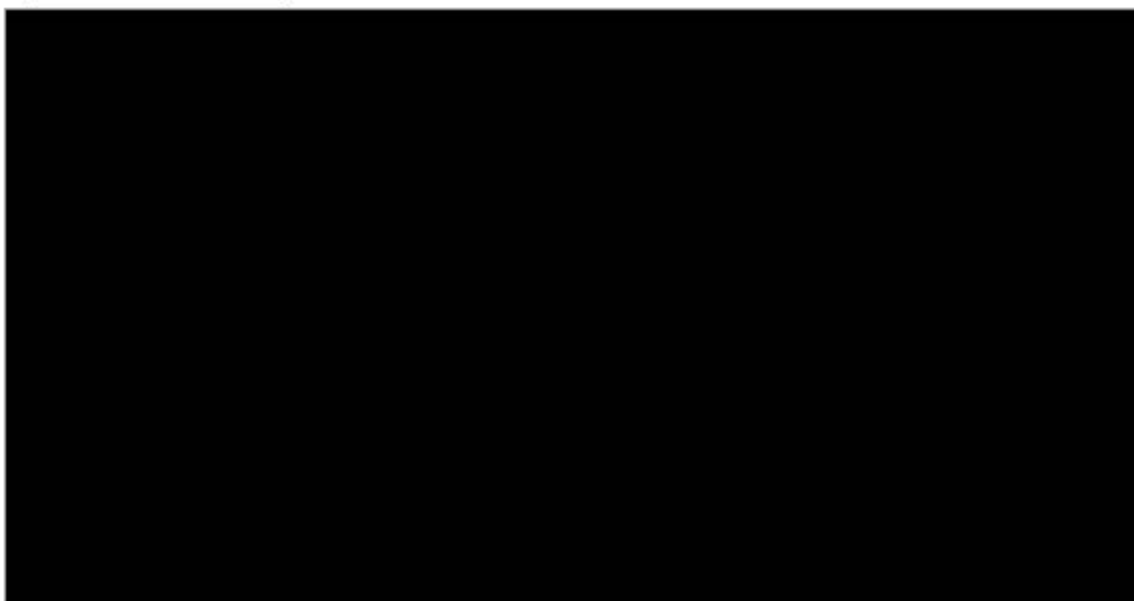
Wyniki PSA dla analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ zilustrowano na Rys. 5 i Rys. 6

Analiza wykazała, że leczenie lenwatynibem [REDACTED].
[REDACTED] Prawdopodobieństwo, że leczenie lenwatynibem w porównaniu z leczeniem sorafenibem jest kosztowo efektywne (dla progu 155 514 PLN/QALY) wynosi [REDACTED].

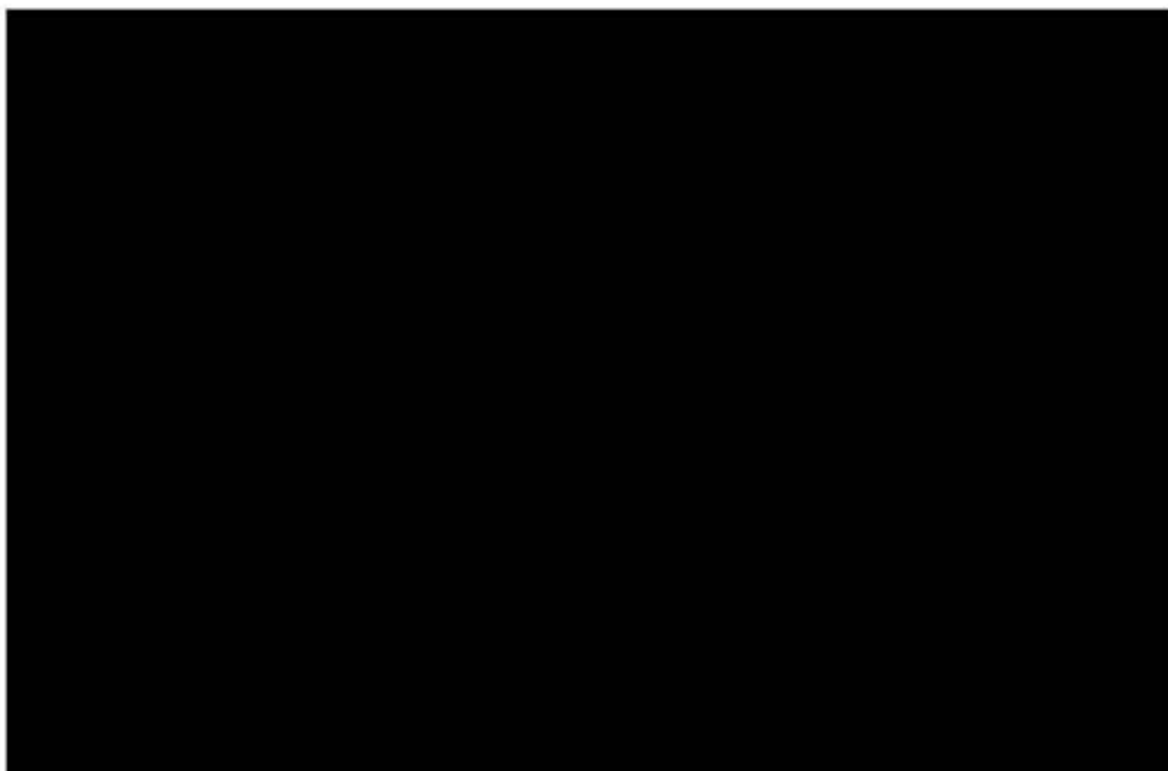
Rys. 5 Wykres rozrzutu dla porównania lenwatynib vs sorafenib, [REDACTED]



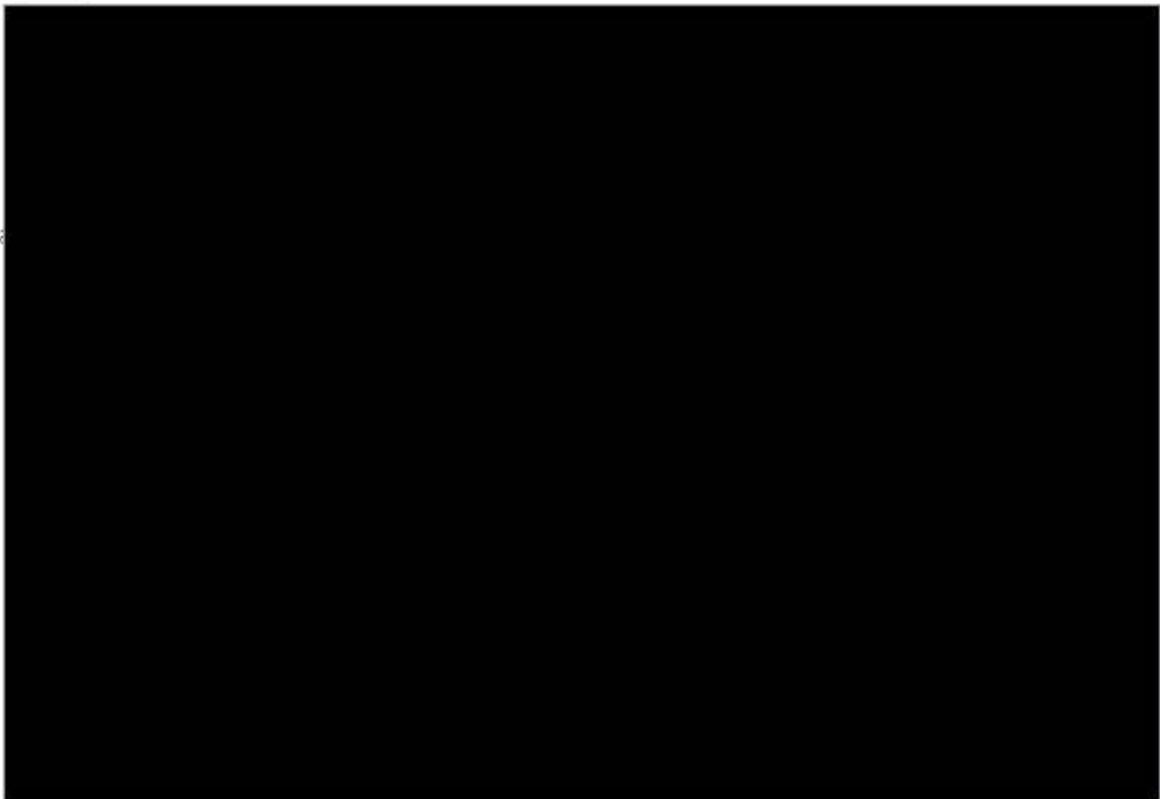
Rys. 6. Krzywa akceptowalności dla lenwatynibu, [REDACTED]



Rys. 7 Wykres rozrzutu dla porównania lenwatynib vs sorafenib, [REDACTED]



Rys. 8. Krzywa akceptowalności dla lenwatinibu, [redacted]



4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotnego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne.
- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, do definicji danych kosztowych wykorzystano opinię eksperta klinicznego.
- W przypadku szacowania cen leków, które nie są objęte refundacją do obliczeń przyjęto cenę za jednostkę podstawową jednego losowo wybranego preparatu.
- Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano lenwatinib stosowany we wnioskowanym wskazaniu, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Jako walidację zewnętrzną modelu można uznać opinie ekspertów dotyczące identyfikacji czynników prognostycznych. Powyższe dane wykorzystano w celu wyboru modelu parametrycznego najlepiej odwzorowującego przeżycie pacjentów.
- W analizie przyjęto wartości użyteczności pochodzące z badania REFLECT szacowane za pomocą pośredniej metody pomiaru użyteczności, tj. za pomocą formularza EQ-5D-3L, ale zestaw norm użyteczności EQ 5D-3L przyjęty w modelu odpowiada populacji dla Wielkiej Brytanii.

5 Podsumowanie

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia lenwatinibem (produkt leczniczy Lenvima®) finansowaniem w ramach programu lekowego w leczeniu pierwszej linii raka wątrobowokomórkowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Lenvima®:

- 4 mg x 30 kapsulek.

W ramach niniejszej analizy porównano koszty i konsekwencje leczenia lenwatinibem oraz sorafenibem. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta). W analizie, z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów, horyzont ten został ograniczony ze względów technicznych do 20 lat, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

Analiza podstawowa wykazała, że leczenie lenwatinibem jest [REDAKTOWANE].
[REDAKTOWANE] Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie 20 lat oszacowano na poziomie [REDAKTOWANE].
[REDAKTOWANE]. Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej.

Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wyniki PSA dla analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ potwierdziły, że leczenie lenwatinibem jest [REDAKTOWANE].
[REDAKTOWANE] Prawdopodobieństwo, że leczenie lenwatinibem w porównaniu z leczeniem sorafenibem jest kosztowo efektywne (dla progu 155 514 PLN/QALY) wynosi [REDAKTOWANE].

6 Wnioski końcowe

Analiza wykazała, że leczenie lenwatynibem [REDACTED] wiąże się z przyrostem QALY, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. W przypadku porównania lenwatynibu z sorafenibem, wyniki analizy wykazały, że terapia lenwatynibem jest opcją kosztowo-efektywną dla ustalonego w Polsce progu opłacalności (tj. 155 514 PLN/QALY).

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]), poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja dorosłych, uprzednio nieleczonych systemowo pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym;
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności, związany z rakiem wątrobowokomórkowym;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 12.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	83506
#2	Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]	83506
#3	Carcinomas, Hepatocellular [Text Word]	117131
#4	Hepatocellular Carcinomas [Text Word]	6288
#5	Liver Cell Carcinoma, Adult [Text Word]	28408
#6	Liver Cancer, Adult [Text Word]	0
#7	Adult Liver Cancer [Text Word]	8
#8	Adult Liver Cancers [Text Word]	3
#9	Cancer, Adult Liver [Text Word]	0
#10	Cancers, Adult Liver [Text Word]	396
#11	Liver Cancers, Adult [Text Word]	56978
#12	Liver Cell Carcinoma [Text Word]	298
#13	Carcinoma, Liver Cell [Text Word]	1
#14	Carcinomas, Liver Cell [Text Word]	2193
#15	Cell Carcinoma, Liver [Text Word]	4
#16	Cell Carcinomas, Liver [Text Word]	64025
#17	Liver Cell Carcinomas [Text Word]	50
#18	Hepatocellular Carcinoma [Text Word]	114374

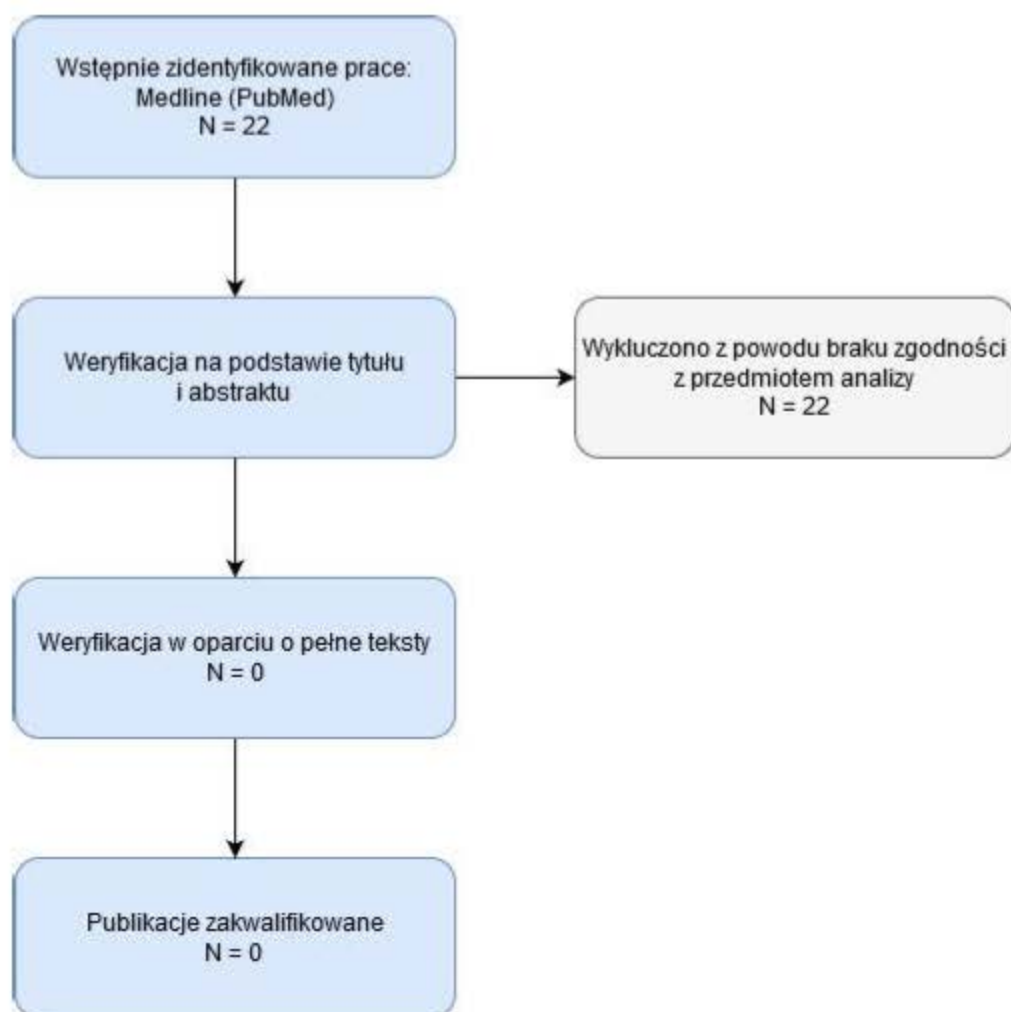
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#19	Hepatoma [Text Word]	27318
#20	Hepatomas [Text Word]	2385
#21	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	181668
#22	EQ-5D [Text Word]	7869
#23	Euroqol [Text Word]	5497
#24	#22 OR #23	10356
#25	#21 AND #24	22

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 22 artykuły i abstrakty zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. W ramach przeglądu nie zidentyfikowano żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 9.

Rys. 9. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania lenwatinibu w leczeniu dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC). Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania lenwatinibu z kosztami i efektami stosowania uwzględnionej technologii opcjonalnej tj. sorafenibu i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 37 i Tab. 38.

Tab. 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 12.05.2020.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Lenvatinib [Supplementary Concept]	261
#2	Lenvatinib [Text Word]	644
#3	Lenvima [Text Word]	15
#4	E 7080 [Text Word]	3

#5	E-7080 [Text Word]	3
#6	E7080 [Text Word]	51
#7	ER-203492-00 [Text Word]	1
#8	D09920 [Text Word]	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	649
#10	Economics[MeSH Terms]	597390
#11	Economic*[Text Word]	670681
#12	cost*[Text Word]	574626
#13	#10 OR #11 OR #12	1238554
#14	#9 AND #13	17

Tab. 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (PubMed), 12.05.2020.

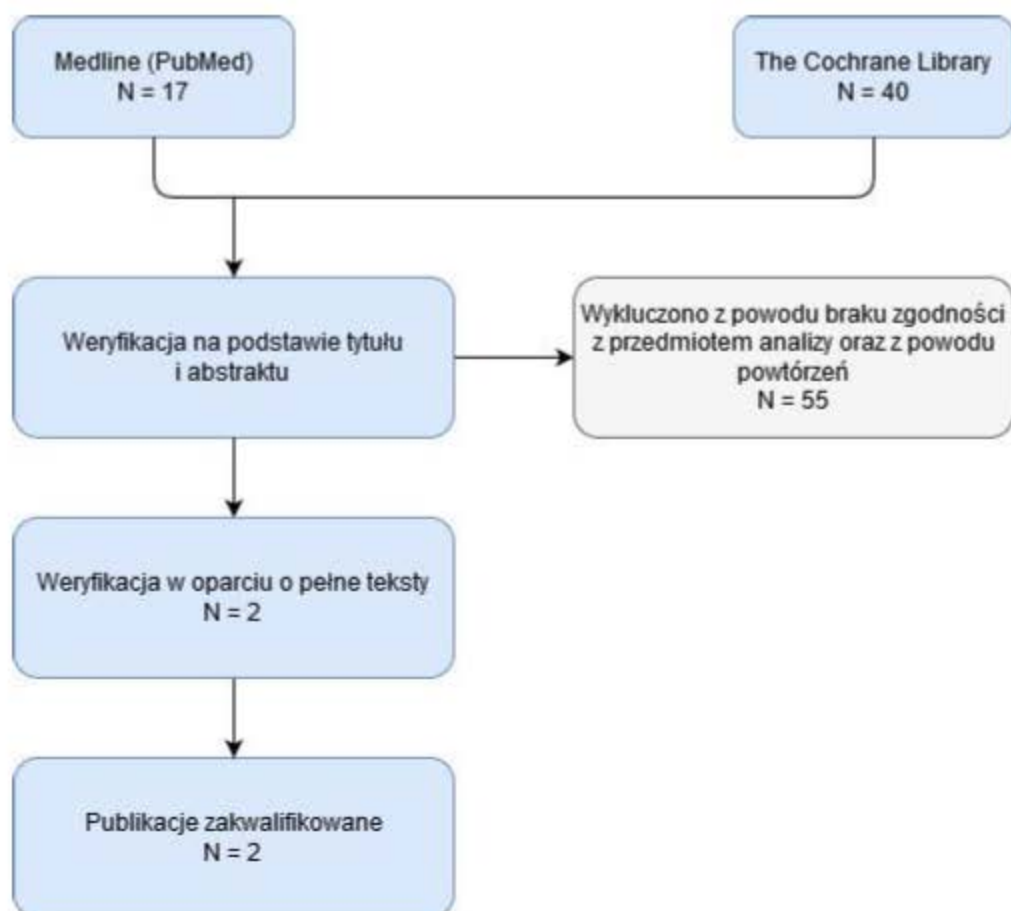
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Lenvatinib	248
#2	Lenvima	7
#3	E 7080	211
#4	E-7080	0
#5	E7080	67
#6	D09920	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	459
#8	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	12144
#9	Economic*	30466
#10	cost*	78310
#11	#8 OR #9 OR #10	89552
#12	#7 AND #11	40

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 57 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. W ramach przeglądu zidentyfikowano 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 10.

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



W Tab. 39 zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 39. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Kobayashi 2019	Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, Kaneko S, Azuma M, Copher R, Meier G, Pan J, Ishii M, Ikeda S. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. <i>J Gastroenterol.</i> 2019 Jun;54(6):558-570.
Kim 2020	Kim JJ, McFarlane T, Tully S, Wong WWL. Lenvatinib Versus Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Utility Analysis. <i>Oncologist.</i> 2020 Mar;25(3):e512-e519.

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania bazy PubMed i Cochrane zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia. Obie analizy dotyczyły stosowania lenwatinibu w leczeniu dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. W ramach obu zidentyfikowanych analiz wykazano, że leczenie lenwatinibem jest tańsze od leczenia

standardowego, oraz wiąże się z przyrostem QALY. W Tab. 40 podsumowano zidentyfikowane analizy ekonomiczne.

Tab. 40. Podsumowanie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Kobayashi 2019	Kim 2020
Wskazanie	nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>unresectable hepatocellular carcinoma</i> , uHCC)	nieoperacyjny rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>unresectable hepatocellular carcinoma</i> , uHCC)
Kraj	Japonia	Kanada
Porównanie	Lenwatynib vs sorafenib	Lenwatynib vs sorafenib
Perspektywa	Płatnik	Płatnik
Źródło danych klinicznych	Badanie REFLECT	Badanie REFLECT
Stany wyróżnione w modelu	stan wolny od progresji, stan progresji choroby, zgon	stan wolny od progresji, stan progresji choroby, zgon
Źródło wartości użyteczności	Dane EQ-5D-3L z badania REFLECT	Dane literaturowe: Pignata M, Chouaid C, Le Lay K et al. Evaluating the cost-effectiveness of afatinib after platinum based therapy for the treatment of squamous nonsmall-lung cancer in France. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> 2017;9:655-668; Lloyd A, Nafees B, Narewska J et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer</i> 2006;95:683-690. Leung HW, Liu CF, Chan AL. Cost-effectiveness of sorafenib versus SBRT for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. <i>Radiat Oncol</i> 2016;11:69.
Horyzont obserwacji	65 lat (849 cykli)	5 lat
Długość cyklu	28 dni	1 miesiąc
Wyniki (ICUR/ICER)	<u>Lenwatynib</u> Koszt: 5 088 957 JPY (47 938 USD); QALY:1,46 <u>Sorafenib</u> Koszt: 5 495 264 JPY (51 765 USD); QALY: 1,23 <u>Inkrement kosztów</u> : - 406 307 JPY (- 3 827 USD) <u>Inkrement QALY</u> : 0,23 ICER – terapia dominująca	<u>Lenwatynib</u> Koszt: 195 275,43 CAD; QALY: 1,153 <u>Sorafenib</u> Koszt: 218 994,77 CAD; QALY: 1,021 <u>Inkrement kosztów</u> : - 23 719,34 CAD; <u>Inkrement QALY</u> : 0,132 ICER – terapia dominująca

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*);

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 41. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej ani PSA	Rozporządzenie MZ 2012, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości, nie testowano w ramach PSA	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywni, 20 lat	Testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości, nie testowano w ramach PSA	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie byli poddani wcześniejszemu leczeniu ogólnemu	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej ani PSA	Zgodnie z zapisami wnioskowanego wskazania, rozdział 1.3
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Krzywe parametryczne	Dopasowanie pojedynczej krzywej: OS: log-logistyczny, PFS: log-normalny; Korekta współzmiennych: Korekta wielowymiarowa	Testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości oraz PSA	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych, 2.3.1.4
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu	Stan wolny od progresji: 0,745 Stan po progresji choroby: 0,678	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Dane przyjęte na podstawie danych z badania REFLECT, rozdział 2.4
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane 3. oraz 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów: Lenwatinib Zmęczenie: 3,8% Biegunka: 4,2% Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej: 5,0% Nadciśnienie: 23,3% Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 2,9% Astenia: 2,9% Wzrost transferazy gamma-glutamylowej: 5,5% Spadek liczby płytek krwi (trombocytopenia): 5,5% Białkomocz: 5,7% Zmniejszenie masy ciała: 7,6% Podwyższony poziom bilirubiny we krwi: 6,5% Sorafenib Zmęczenie: 3,6%	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Dane opracowane na podstawie wyników badania REFLECT, rozdział 2.3.3

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Biegunka: 4,2% Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej: 8,0% Nadciśnienie 14,3% Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa: 11,4% Astenia: 2,3% Wzrost transferazy gamma-glutamylowej: 4,0% Spadek liczby płytek krwi (trombocytopenia): 3,4% Białkomocz: 1,7% Zmniejszenie masy ciała: 2,9% Podwyższony poziom bilirubiny we krwi: 4,8%		
Zużycie zasobów i koszty			
Dawkowanie lenwatinibu		Testowano w ramach analizy scenariuszowej oraz PSA	Opracowane na podstawie dawkowania w badaniu REFLECT oraz ChPL leku, rozdział 2.5.1
Koszt lenwatinibu		Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej ani PSA	Ceny przekazane przez wnioskodawcę; rozdział 2.5.1
Dawkowanie sorafenibu	Dawka 800 mg: 100%	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Opracowane na podstawie dawkowania w badaniu REFLECT oraz ChPL leku, rozdział 2.5.2
Koszt sorafenibu	Koszt na cykl: 11 897 PLN	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej ani PSA	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia z dnia 18 lutego 2020 r. oraz sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r., rozdział 2.5.2
Koszt monitorowania leczenia do progresji choroby		Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Zarządzenie nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r., rozdział 2.5.3
Koszt monitorowania leczenia po progresji choroby		Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Zarządzenie nr 25/2020/DSCZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r., Zarządzenie nr 182/2019/DSCZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r., Zarządzenie nr 23/2020/DSCZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2019 r., Zarządzenie nr 23/2020/DSCZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2019 r., statystyki JGP rozdział 2.5.4

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt BSC po progresji choroby	[REDACTED]	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Aktualne obwieszczenie MZ, Sprawozdanie Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r., dane ze statystyk systemu JGP; Zarządzenie nr 23/2020/DSCZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2019 r., Zarządzenie nr 184/2019/DSCZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r., rozdział 2.5.5
Koszt opieki społecznej po progresji choroby	[REDACTED]	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Uchwała nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r., Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSCZ z dnia 31 lipca 2018 r., Zarządzenie nr 152/2019/DSCZ z dnia 6 listopada, Zarządzenie nr 94/2019/DSCZ z dnia 18 lipca 2019 r., rozdział 2.5.6
Koszt opieki terminalnej	[REDACTED]	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Koszty obliczone dla BSC po progresji choroby, rozdział 2.5.7
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszt na cykl: Dla lenwatynibu Perspektywa wspólna – 1 673,83 PLN Perspektywa NFZ – 1 673,61 PLN Dla sorafenibu Perspektywa wspólna – 1 203,48 PLN Perspektywa NFZ – 1 203,26 PLN	Nie testowano w ramach analizy scenariuszowej, testowano w PSA	Informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów, Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r., Zarządzenie nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r., najnowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia, Sprawozdanie Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r., rozdział 2.5.8

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PSA – probabilistyczna analiza wrażliwości; [REDACTED]

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Jako źródło danych klinicznych w modelu wykorzystano dane pochodzące z badania REFLECT (badanie bezpośrednio porównujące lenwatynib z sorafenibem). Głównym źródłem wartości użyteczności było badanie REFLECT (wykorzystano wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia) i dane z obwieszczenia MZ. Zużycie zasobów szacowano w oparciu o dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grup:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem błękitnym):
 - *Cover, Conceptual Framework* – arkusze wejściowe, zawierające opis i założenia modelu;
 - *Model Parameters* – arkusz do definicji parametrów modelu;
- arkusze główne (oznaczone kolorem granatowym):
 - *Sensitivity analysis* – arkusz z analizą wrażliwości;
 - *SA* – arkusz ze scenariuszową analizą wrażliwości zdefiniowaną w analizie; arkusz pozwala na wybór perspektywy (NFZ/wspólna) oraz ceny ██████████ i przeprowadzenie analizy wrażliwości (przycisk „Run sensitivity analysis”) dla wybranych opcji po uprzednim zaktualizowaniu ustawień kosztowych (przycisk „Update cost settings”).
 - *Results* – arkusz wynikowy; arkusz pozwala na wybór perspektywy (NFZ/wspólna) oraz ceny ██████████ i otrzymanie wyników analizy dla wybranych ustawień kosztów po ich zaktualizowaniu (przycisk „Click to see current results after changing cost settings”).
 - *Outcomes and Costs* – arkusz podsumowujący efekty i koszty;
- arkusze z danymi wejściowymi (oznaczone kolorem białym):
 - *Dane kosztowe* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w Polsce;
 - *Sprawozd. NFZ* – arkusz z danymi ze sprawozdań NFZ; arkusz wykorzystywany do szacunków danych kosztowych ponoszonych w Polsce;

- *Appendix Direct Medical Cost* – arkusz zbiorczy dla kosztów skategoryzowanych jako zużycie zasobów medycznych oraz koszty opieki terminalnej;
- *Appendix Adverse Events* – arkusz zbiorczy dla kosztów skategoryzowanych jako koszty zdarzeń niepożądanych;
- *Appendix Dosing and Drug Costs* – arkusz zbiorczy dla kosztów skategoryzowanych jako koszty pierwszej linii leczenia oraz koszty kolejnej linii leczenia (koszt kolejnej linii nie dotyczy niniejszej analizy);
- *Utility* – arkusz z wartościami użyteczności przyjętymi w modelu;
- *Appendix Survival Data* – arkusz z danymi z poziomu pacjenta z badania REFLECT dotyczącymi przeżycia;
- *Appendix Extrapolation* – arkusz z danymi ekstrapolacji krzywych za pomocą poszczególnych modeli dopasowania;
- arkusze obliczeniowe modelu (oznaczone kolorem zielonym):
 - *Appendix Transition (LEN)* – arkusz zawierający główne obliczenia dla ramienia lenwatynibu;
 - *Appendix Transition (SOR)* – arkusz zawierający główne obliczenia dla ramienia sorafenibu;
 - *Simulations* – arkusz zawierający obliczenia dla analizy probabilistycznej;
- arkusze dodatkowe (nieoznaczone kolorem):
 - *Control* – arkusz ze wszystkimi parametrami modelu;
 - *Cell links* – arkusz z łączami komórek do definiowanych parametrów modelu;
 - *Lists* – arkusz pomocniczy z łączami komórek do definiowanych ustawień cenowych;
 - *Currency formatting* – arkusz do ustawienia waluty używanej w modelu.

Aneks 5. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2020 roku

Tab. 42. Wycena punktowa dla świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczenia dawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	STACJA OPIEKI CARITAS DIECEZJI LEGNICKIEJ SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	30,08
Kujawsko-Pomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. MACIEJA Z MIECHOWA W ŁASINIE	30,08
Lubelski	ANDRZEJ SKRZYPEK NZOZ OPIEKUN	26,51
Lubuski	SZPITAL NA WYSPIE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	29,08
Łódzki	SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ 'FEL-MED' SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	26,08
Małopolski	BETAMED SPÓŁKA AKCYJNA	30,08
Mazowiecki	PALIUM SP. Z O. O. - OPIEKA DŁUGOTERMINOWA	30,08
Opolski	CENTRUM MEDYCZNE "BETAMED"	27,07
Podkarpacki	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ NR 2 W RZESZOWIE	30,08
Podlaski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ OMNI-MED	30,08
Pomorski	NIEPUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "ZŁOTA JESIEŃ"	29,00
Śląski	CENTRUM MEDYCZNE "BETAMED"	30,08
Świętokrzyski	CENTRUM MEDYCZNE "BETAMED"	27,78
Warmińsko-Mazurski	CARITAS ARCHIDIECEZJI WARMIŃSKIEJ	30,08
Wielkopolski	SZPITAL POWATOWY W RAWCZU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	30,08
Zachodniopomorski	ZAKŁAD DOMOWEJ OPIEKI DŁUGOTERMINOWEJ	30,08
Mediana		30,08

Tab. 43. Wycena punktowa dla świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/ opiekuńczo-leczniczym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczenie dawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	"SANATORIA DOLNOŚLĄSKIE" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	30,08
Kujawsko-Pomorski	ZAKŁAD PIELĘGNACYJNO - OPIEKUŃCZY IM. KS. JERZEGO POPIELUSZKI W TORUNIU UTWORZONY PRZEZ RADĘ MIEJSKĄ TORUNIA	30,08
Lubelski	TOMASZ TRONT PROWADZĄCY DZIAŁALNOŚĆ POD NAZWĄ ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "DROGA ŻYCIA" W SMOLIGOWIE, ODDZIAŁ REHABILITACJI W ŁYKOSZYNIE - TOMASZ TRONT	30,08
Lubuski	SZPITAL NA WYSPIE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W ŻARACH	30,08
Łódzki	SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ 'FEL-MED' SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W ŁODZI	30,08
Małopolski	SERDECZNA TROSKA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W KRAKOWIE	30,08
Mazowiecki	STOLECZNE CENTRUM OPIEKUŃCZO-LECZNICZE SPÓŁKA Z O.O. W WARSZAWIE	30,08
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	30,08
Podkarpacki	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ NR 2 W RZESZOWIE	30,08
Podlaski	SP ZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. J. ŚNIADECKIEGO	30,08
Pomorski	COPERNICUS PODMIOT LECZNICZY SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	30,08
Śląski	CENTRUM MEDYCZNE "BETAMED"	30,08
Świętokrzyski	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W PIŃCZOWIE	30,08
Warmińsko-Mazurski	FUNDACJA POLSKICH KAWALERÓW MALTAŃSKICH W WARSZAWIE "POMOC MALTAŃSKA"	30,08
Wielkopolski	SZPITAL POMATOWY W RAWCZU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	30,08

Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "ZDROJE"	30,08
Mediana		30,08

Tab. 44. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczenie dawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SP. Z O.O. SP. KOMANDYTOWA	56,19
Kujawsko-Pomorski	NZOZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19
Lubelski	LUBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	56,19
Lubuski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "PALIUM" MEDYCINA PALIATYWNA I LECZENIE BÓLU	56,19
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BEŁCHATOWIE	56,19
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	50,57
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	55,00
Opolski	OŚRODEK MEDYCZNY „SAMARYTANIN” W OPOLU	54,44
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIE	56,19
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	56,19
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W GDYNI	56,19
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM" W CZĘSTOCHOWIE	50,55

Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA W OSTROWCU ŚWIĘTOKRZYSKIM	49,70
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO W ELBLĄGU	56,19
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19
Zachodniopomorski	HOSPICJUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	50,57
Mediana		56,19

Tab. 45. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczenia dawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCZYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SP. Z O.O. SP. KOMANDYTOWA	56,19
Kujawsko-Pomorski	NZOZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19
Lubelski	LUBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	56,19
Lubuski	HOSPICJUM IM. LADY RYDER OF WARSAW W ZIELONEJ GÓRZE	56,19
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BEŁCHATOWIE	56,19
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	56,19
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADACJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	56,19
Opolski	OŚRODEK MEDYCZNY „SAMARYTANIN” W OPOLU	54,45
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIE	56,19
Podlaski	HOSPICJUM "DOM OPATRZNOŚCI BOŻEJ" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19

Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W GDYNI	56,19
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM" W CZĘSTOCHOWIE	56,19
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA W OSTROWCU ŚWIĘTOKRZYSKIM	52,00
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICIUM ELBLĄSKIEGO W ELBLĄGU	56,19
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19
Zachodniopomorski	HOSPICIUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	50,57
Mediana		56,19

Spis rysunków

Rys. 1. Struktura modelu.	13
Rys. 2. Przykładowe obliczenia rozkładu pacjentów.....	13
Rys. 3. Log-skumulowany wykres hazardu (OS).	15
Rys. 4. Log-skumulowany wykres hazardu (PFS).	16
Rys. 5 Wykres rozrzutu dla porównania lenwatynib vs sorafenib, ██████████ perspektywa NFZ.....	57
Rys. 6. Krzywa akceptowalności dla lenwatynibu, ██████████.....	58
Rys. 7 Wykres rozrzutu dla porównania lenwatynib vs sorafenib, cena z RSS, perspektywa NFZ.	58
Rys. 8. Krzywa akceptowalności dla lenwatynibu, ██████████.....	59
Rys. 9. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	65
Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	68

Spis tabel

Tab. 1. Ceny Lenvima®.	10
Tab. 2. Opcje analizy przeżycia.	18
Tab. 3. Przeżycie całkowite. Statystyki dla dystrybucji – analiza wielowymiarowa dla lenwatynibu.	19
Tab. 4. Przeżycie całkowite. Statystyki dla dystrybucji – analiza wielowymiarowa dla sorafenibu.	20
Tab. 5. Przeżycie wolne od progresji. Statystyki dla dystrybucji – analiza wielowymiarowa dla lenwatynibu.	20
Tab. 6. Przeżycie wolne od progresji. Statystyki dla dystrybucji – analiza wielowymiarowa dla sorafenibu.	21
Tab. 7. Zdarzenie niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy.	21
Tab. 8. Podsumowanie wartości EQ-5D.	22
Tab. 9. Wartości użyteczności przyjęte w modelu.	23
Tab. 10. Koszt preparatów Lenvima® [REDACTED].	25
Tab. 11. Koszt preparatów Lenvima® [REDACTED].	25
Tab. 12. Koszt technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie.	26
Tab. 13. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.	26
Tab. 14. Koszty monitorowania leczenia po progresji choroby.	28
Tab. 15. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia po progresji choroby.	29
Tab. 16. Koszty badań radiologicznych wykonywanych w ramach monitorowania po progresji choroby.	29
Tab. 17. Koszty badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach monitorowania po progresji choroby.	30
Tab. 18. Koszt hospitalizacji w ramach monitorowania po progresji choroby.	31
Tab. 19. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego po progresji.	33
Tab. 20. Koszt farmakoterapii.	34
Tab. 21. Koszt związany z opaskowaniem żyłaków przetyku.	35
Tab. 22. Koszt radioterapii paliatywnej.	35
Tab. 23. Koszty opieki społecznej po progresji.	35
Tab. 24. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.	36
Tab. 25. Koszty leczenia ponoszone na świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym.	37
Tab. 26. Koszty leczenia ponoszone na świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej.	38
Tab. 27. Koszty leczenia ponoszone na opiekę terminalną.	39
Tab. 28. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	41

Tab. 29. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	42
Tab. 30. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	45
Tab. 31. Wyniki analizy podstawowej: lenwatynib vs sorafenib, perspektywa NFZ.	48
Tab. 32. Wyniki analizy scenariuszowej: lenwatynib vs sorafenib, ██████████ ██████████.....	50
Tab. 33. Wyniki analizy scenariuszowej: lenwatynib vs sorafenib, ██████████ ██████████.....	51
Tab. 34. Wyniki analizy scenariuszowej: lenwatynib vs sorafenib, ██████████ ██████████.....	52
Tab. 35. Wyniki analizy scenariuszowej: lenwatynib vs sorafenib, ██████████ ██████████.....	54
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 12.05.2020.	63
Tab. 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 12.05.2020.....	66
Tab. 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (PubMed), 12.05.2020.....	67
Tab. 39. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	68
Tab. 40. Podsumowanie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	69
Tab. 41. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	70
Tab. 42. Wycena punktowa dla świadczenia w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).....	75
Tab. 43. Wycena punktowa dla świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/ opiekuńczo-leczniczym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).....	76
Tab. 44. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).....	77
Tab. 45. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).....	78

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Latimer 2013** Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14. Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2013
- EMA 2015** European Medicines Agency. Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. 2015.
- Dolan 1997** Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997 Nov;35(11):1095-108.
- Gandhi 2014** Gandhi S, Khubchandani S, Iyer R. Quality of life and hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Aug;5(4):296-317.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Dostęp online 09.12.2019: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>
- Kim 2020** Kim JJ, McFarlane T, Tully S, Wong WWL. Lenvatinib Versus Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Utility Analysis. *Oncologist*. 2020 Mar;25(3):e512-e519.
- Kobayashi 2019** Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, Kaneko S, Azuma M, Copher R, Meier G, Pan J, Ishii M, Ikeda S. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. *J Gastroenterol*. 2019 Jun;54(6):558-570.
- Kudo 2018** Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma. 2017. Dostęp online 09.12.2019: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474/resources/sorafenib-for-treating-advanced-hepatocellular-carcinoma-pdf-82604966022853>
- Dey 2009** Dey AK, Kundu D. Discriminating Between the Log-Normal and Log-Logistic Distributions. *Commun Stat - Theory Methods*. 2009;39:280-92.
- Woroń 2011** Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J, Kleja J. Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. *Medycyna po Dyplomie 2011* (20); 8(185): 52-61
- Małec-Milewska 2015** Małec-Milewska M: Leczenie bólu u chorych w wieku podeszłym. *Postępy Nauk Med*. 2015; 28: 489-497.