



IGNORANTIA NOCET

# Vitrakvi<sup>®</sup> (larotrektynib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:  
Bayer Sp. z o.o.

Warszawa, 14.10.2021 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 14 października 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.42.2021.PZ.3 z dnia 22 września 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 marca 2021 r.

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

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Bayer Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>17</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	17
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	17
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>18</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>19</b>
7.1. Struktura modelu.....	20
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	24
7.3. Jakość życia w modelu.....	30
7.4. Horyzont czasowy w modelu .....	33
7.5. Dyskontowanie.....	36
<b>8. Analiza kosztów.....</b>	<b>36</b>
8.1. Koszt leków.....	37
8.1.1. Dawkowanie leków.....	37
8.1.2. Ceny leków .....	42

---

---

8.2. Koszty przepisania i podania leków.....	45
8.2.1. Zestawienie kosztów leków wraz z kosztem ich podania.....	47
8.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia .....	48
8.4. Koszty leczenia paliatywnego.....	53
8.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	54
8.5.1. Niewydolność wątroby.....	58
8.5.2. Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.....	58
8.5.3. Anemia.....	58
8.5.4. Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej .....	60
8.5.5. Biegunka .....	60
8.5.6. Dusznosc .....	60
8.5.7. Zmęczenie .....	61
8.5.8. Nadciśnienie .....	62
8.5.9. Hipokalcemia.....	62
8.5.10. Zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej.....	62
8.5.11. Podwyższona bilirubina.....	63
8.5.12. Zakażenie .....	63
8.5.13. Leukopenia .....	64
8.5.14. Zmniejszona liczba limfocytów/limfopenia .....	66
8.5.15. Nudności .....	66
8.5.16. Neutropenia .....	66

---

---

8.5.17. Gorączka neutropeniczna .....	68
8.5.18. Zatorowość płucna .....	68
8.5.19. Alergia skórna .....	68
8.5.20. Trombocytopenia .....	68
8.5.21. Wymioty .....	69
8.5.22. Utrata masy ciała .....	70
8.5.23. Podsumowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych .....	70
8.6. Całkowity koszt różniący .....	71
<b>9. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>72</b>
<b>10. Wyniki analizy .....</b>	<b>76</b>
10.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	76
10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji .....	77
10.3. Analiza CUR .....	80
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>81</b>
11.1. Analiza scenariuszy .....	81
11.2. Analiza wartości skrajnych .....	90
<b>12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>91</b>
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej .....	92
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	92
<b>13. Walidacja modelu .....</b>	<b>94</b>
13.1. Walidacja wewnętrzna .....	94

---

---

13.2. Walidacja konwergencji.....	98
13.3. Walidacja zewnętrzna .....	99
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>99</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>101</b>
<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>102</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>105</b>
17.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	105
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	106
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	106
17.2.2. Strategia wyszukiwania .....	106
17.2.3. Selekcja badań.....	107
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	109
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	109
17.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	110
17.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	113
17.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	113
17.4.2. Strategia wyszukiwania .....	113
17.4.3. Selekcja badań.....	114
17.5. Wyniki analizy wrażliwości dla wartości skrajnych .....	116

---

---

<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>119</b>
<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>124</b>
<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>125</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µg	mikrogram
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EKG	Elektrokardiografia
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life-Visual Analogue Scale</i> - europejski kwestionariusz do oceny jakości życia, wizualna skala analogowa
ERG	ang. <i>Evidence Review Group</i> - zespół dokonujący weryfikacji raportów oceny technologii medycznej dla NICE
FACES	ang. <i>Flexibility and Cohesion Evaluation Scales</i> - kwestionariusz składający się z 62 twierdzeń, do których badany ustosunkowuje się w skali pięciostopniowej, od całkowicie się nie zgadzam do całkowicie się zgadzam
GIST	ang. gastrointestinal stromal tumors – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, guzy stromalne
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
j.m.	jednostka międzynarodowa
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera



Skrót	Rozwinięcie
LAR	larotrektytib
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
mg	miligram
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NTRK	ang. <i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i> – gen kinazy tyrozynowej dla neurotrofin
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
p.c.	powierzchnia ciała
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> – kwestionariusz do oceny jakości życia u dzieci
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – względna intensywność dawki
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce larotrektyntibu (Vitrakvi®) w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi. Stosowanie larotrektyntibu ma na celu wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

### METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie larotrektyntib porównano z komparatorem globalnym (tj. technologiami medycznymi zdefiniowanymi jako obecna praktyka kliniczna w Polsce).

Do oceny opłacalności stosowania larotrektyntibu względem komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badań

---

klinicznych, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia paliatywnego oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

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

## **WYNIKI**

### **Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla LAR vs komparator**

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

Zastosowanie larotrektyntibu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie larotrektyntibu zamiast komparatora [REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Vitrakvi®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak zadowalających opcji leczenia, finansowanie larotrektyntibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie larotrektyntibu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wprowadzi nowy standard postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce larotrektyntibu (Vitrakvi®) w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK).

Larotrektytib jest technologią medyczną stosowaną w leczeniu onkologicznym, która została zarejestrowana w leczeniu guzów litych z obecnością fuzji genów NTRK niezależnie od umiejscowienia guza. [REDACTED]

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

Populacja:

- chorzy z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin.

Interwencja:

- larotrektytib (LAR).

Komparator:

**Tabela 1.**

[Redacted table content]

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin [*Analiza kliniczna*].

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

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono zestawienie wyników badań dla larotrektyribu względem komparatora stosowanego w Polsce w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję

---

genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia do progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

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

### 3. Perspektywa

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

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

### 4. Horyzont czasowy

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

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 80-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.4.

---



---

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);

zaprezentowane w następujących badaniach klinicznych i publikacjach; w ramieniu technologii wnioskowanej: *LOXO-TRK* (badanie *LOXO-TRK-14001*, badanie *NAVIGATE (LOXO-TRK-15002)*) oraz badanie *SCOUT (LOXO-TRK-15003)*), zaś w ramieniu komparatora: [REDACTED]

[REDACTED]

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 7.2.

### 5.2. Profil bezpieczeństwa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniono wyniki w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych:

- niewydolność wątroby;
  - zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej;
  - anemia;
  - zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej;
  - biegunka;
  - duszność;
  - zmęczenie;
  - gorączka neutropeniczna;
  - nadciśnienie;
-

- hipokalcemia;
- zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej;
- podwyższona bilirubina;
- zakażenie;
- leukopenia;
- zmniejszona liczba limfocytów/limfopenia;
- nudności;
- neutropenia;
- zatorowość płucna;
- alergia skórna;
- trombocytopenia;
- wymioty;
- utrata masy ciała;

zaprezentowane w następujących badaniach klinicznych i publikacjach; w ramieniu technologii wnioskowanej: *LOXO-TRK* (badanie *LOXO-TRK-14001*, badanie *NAVIGATE (LOXO-TRK-15002)*) oraz badanie *SCOUT (LOXO-TRK-15003)*), zaś w ramieniu komparatora: XXXXXXXXXX

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8.5.

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

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

---

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

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

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

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

## 7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania larotrektyntibu z komparatorem w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model otrzymany od Wnioskodawcy.

---

---

## 7.1. Struktura modelu

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

Model otrzymany od Wnioskodawcy jest kohortowym modelem podzielonego przeżycia. Technika ta jest powszechnie stosowana w modelowaniu w przypadku szybko postępujących, przewlekłych i zagrażających życiu chorób, takich jak choroby onkologiczne. W odróżnieniu od modelu Markowa, kohortowy model podzielonego przeżycia nie wymaga oszacowania oraz zastosowania prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami. Liczba chorych w każdym z analizowanych stanów zdrowia wyznaczana jest bezpośrednio na podstawie krzywych PFS i OS dla interwencji oraz komparatora. W modelu kohortowym nie jest konieczne występowanie określonego związku między przeżyciem wolnym od progresji a przeżyciem całkowitym, co jest wymagane w przypadku modelu Markowa do obliczenia prawdopodobieństw przejścia między stanem progresji choroby a śmiercią.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany:

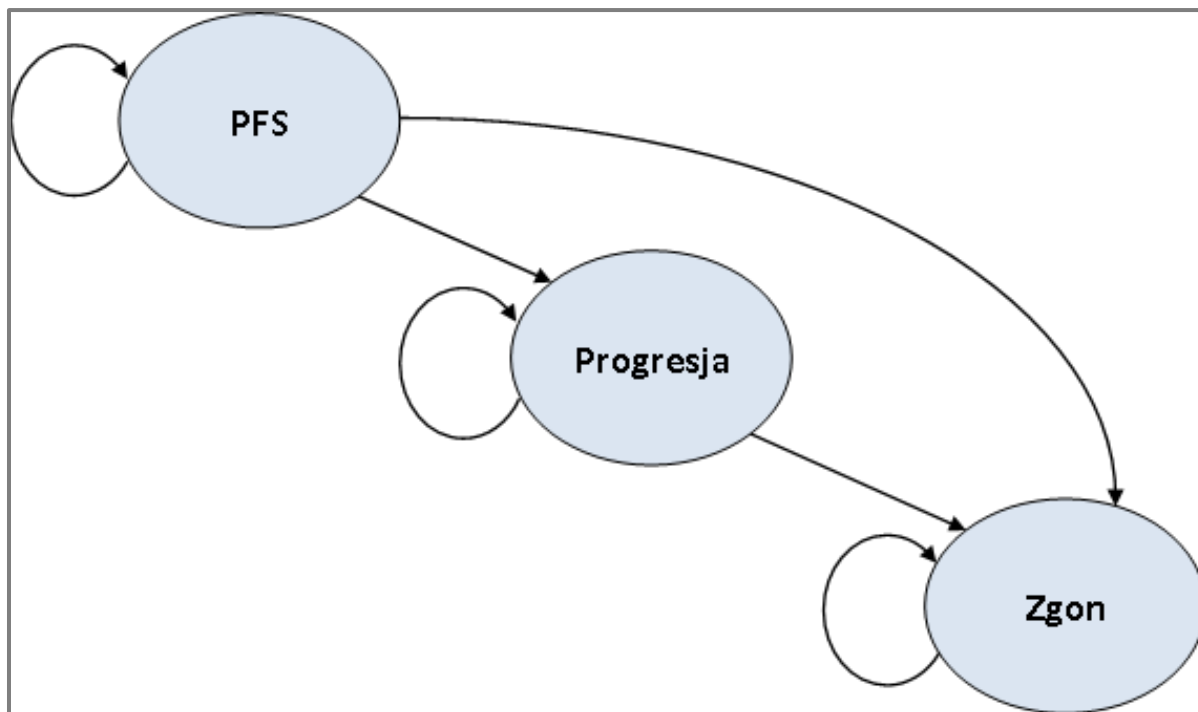
1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 7-dniowych (co odpowiada długości jednego cyklu w modelu) w horyzoncie dożywotnim.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

---

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



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan PROG jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu PROG ze stanu PFS. W stanie PROG chory pozostaje do momentu śmierci (stan ZGON).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów PFS oraz PROG.

W ramieniu technologii wnioskowanej do modelowania wykorzystano dane dotyczące skuteczności z trwającego badania klinicznego dla larotrektynybu *LOXO-TRK* (badanie *LOXO-TRK-14001*, badanie *NAVIGATE (LOXO-TRK-15002)* oraz badanie *SCOUT (LOXO-TRK-15003)*). [REDACTED]



[Redacted content]

Tabela 3.  
Liczba chorych włączonych do poszczególnych wskazań

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

[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 4.

[Redacted table content]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3.

## 7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla poszczególnych interwencji zostały określone przy pomocy zastosowania funkcji parametrycznych. Wykorzystanie takich funkcji wymaga oszacowania jej nieznanych parametrów. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych empirycznych przy użyciu kryteriów informacyjnych Akaike. Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Weibulla, Logarytmiczno-logistyczną, Logarytmiczno-normalną, Gamma, Gompertza oraz



Wykładniczą. Parametry funkcji wraz z wartościami Akaike oszacowano przy pomocy programu Stata<sup>1</sup>.

W analizie, w wariancie podstawowym, do modelowania krzywych parametrycznych w ramieniu technologii wnioskowanej wykorzystano dane KM (Kaplan-Meier) z datą odcięcia: lipiec 2019.

### PFS

[Redacted content]

---

<sup>1</sup> [Redacted content]

[REDACTED] w analizie podstawowej zdecydowano się wykorzystać rozkład Weibulla zarówno do modelowania przeżycia wolnego od progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS). Wpływ uwzględnienia pozostałych rozkładów na wyniki analizy testowano w ramach analizy scenariuszy [REDACTED]

**Tabela 5.**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### PROG

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PROG równe jest jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwo zgonu chorego w tym stanie.

### ZGON

Prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS). Czas przeżycia całkowitego chorego modelowano w oparciu o dane pochodzące z badania *LOXO-TRK*. Zgodnie z uzasadnieniem opisanym powyżej dotyczącym modelowania PFS, do modelowania przeżycia całkowitego chorych w ramieniu larotrektytynu wykorzystano rozkład Weibulla. Wpływ uwzględnienia pozostałych rozkładów na wyniki analizy testowano w ramach analizy scenariuszy. W przypadku modeli, dla których przeżycie całkowite przekraczało przeżycie w populacji generalnej, przyjęto wartość wynikającą z przeżycia dla populacji generalnej (założono, że chorzy nie będą pozostawać przy życiu dłużej niż wynikałoby to z danych dla populacji generalnej). W poniższej tabeli (Tabela 7) zestawiono parametry poszczególnych rozkładów oraz wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych funkcji parametrycznych.

**Tabela 7.**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramieniu komparatora, prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS). Czas przeżycia całkowitego chorego modelowano w oparciu o dane pochodzące z badania, które zawierało najlepsze dostępne dane dla danego wskazania [REDACTED]. W poniższej tabeli (Tabela 8) zestawiono rozkłady uwzględnione w modelowaniu dla każdego ze wskazań wraz ze źródłem danych do modelowania. Wpływ uwzględnienia pozostałych rozkładów na wyniki analizy testowano w ramach analizy scenariuszy.

**Tabela 8.**  
**Rozkłady uwzględnione w modelowaniu OS w ramieniu komparatora**

Wskazanie	Uwzględniony rozkład	Źródło danych do modelowania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 7.3. Jakość życia w modelu

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

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

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

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badań: *LOXO-TRK* (badanie *NAVIGATE (LOXO-TRK-15002)* oraz *SCOUT (LOXO-TRK-15003)*), [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. W ramach niniejszej analizy, w celu wyboru najlepszych dostępnych danych dla każdego z komparatorów, w pierwszej kolejności analizowano raporty NICE, następnie dostępne przeglądy kliniczne i ekonomiczne dla każdego ze wskazań, które w razie potrzeby były uzupełniane na podstawie dodatkowego wyszukiwania potrzebnych informacji. Z uwagi na nieodnalezienie badań, w których dokonano oceny jakości życia chorych z fuzją genu NTRK uwzględniono w ramach niniejszej analizy użyteczności na podstawie najbardziej aktualnych danych pochodzących z publikacji wtórnych (zgodnie z wytycznymi AOTMiT) dla chorych z wymienionymi guzami litymi.

W badaniu *NAVIGATE (LOXO-TRK-15002)*, użyteczność chorych oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W przypadku chorych pediatrycznych, w badaniu *SCOUT (LOXO-TRK-15003)* użyteczność chorych oceniano za pomocą kwestionariusza PedsQL (PedsQL Infant Scales (PedsQL IS) dla niemowląt w wieku 1-24 miesięcy oraz PedsQL Generic Core Scales (PedsQL GCS) dla dzieci powyżej 2 lat) oraz kwestionariusza FACES dla chorych od trzeciego roku życia. W celu uzyskania użyteczności wyrażonej w skali EQ-5D dla populacji pediatrycznej wykorzystano algorytm mapujący z publikacji *Khan 2014*. W ten sposób uzyskano użyteczności dla stanów: brak progresji choroby oraz progresja choroby. Wartości użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia uwzględnione w ramieniu interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Wartości użyteczności w ramieniu LAR**

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

Wartości użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia w ramieniu komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**

**Wartości użyteczności w ramieniu komparatora w poszczególnych stanach zdrowia w zależności od umiejscowienia guza**

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

W ramach niniejszej analizy założono, że ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4, związana będzie obniżka użyteczności. W poniższej tabeli zestawione zostały oszacowane wartości obniżek użyteczności związanych z wystąpieniem konkretnego zdarzenia niepożądanego na podstawie publikacji *Nafees 2008*, *Doyle 2008*, *ICER 2017*, *Beusterien 2010*. Obniżki użyteczności przypisywane są do pełnej kohorty chorych w pierwszym cyklu dla każdego ze wskazań (zgodnie z częstościami występowania konkretnych działań niepożądanych). W przypadku zdarzeń niepożądanych, które nie zostały zawarte w poniższej tabeli przyjmuje się, że nie spowodowały one obniżki jakości życia u chorych.

**Tabela 11.**

**Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia**

Zdarzenie niepożądane	Obniżka jakości życia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



Zdarzenie niepożądane	Obniżka jakości życia
██	████
██	████
██	████
██	████
██	████
██	████
██	████
██	████
██	████
██	████

Natomiast uzasadnienie wyboru poszczególnych wartości użyteczności do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 53.).

## 7.4. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 80-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. Jest to okres wystarczająco długi do osiągnięcia przeżywalności na poziomie niższym niż 1%.

Wobec powyższego przyjęcie 80-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie alternatywnych wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego

odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

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

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

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

Standardowo modele parametryczne dopasowane do obserwowanych danych KM wyłącznie w okresie obejmującym czas trwania badania nie różnią się znacząco od siebie. Jednak w przypadku uwzględnienia dłuższego horyzontu czasowego (wynoszącego ponad 40 lat) można zauważyć znaczne różnice pomiędzy uzyskanymi prognozami w zależności od rodzaju zastosowanego rozkładu. Na poniższych wykresach zaprezentowano krzywe KM dla

przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego chorych stosujących larotrektytib zarówno w okresie obejmującym wyłącznie okres 40 miesięcy jak i okres obejmujący 40 lat.

**Rysunek 4.**



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

## 7.5. Dyskontowanie

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

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

## 8. Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leczenia wspomagającego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla

technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 12.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 12.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia wspomagającego	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości

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

## 8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

### 8.1.1. Dawkowanie leków

#### LAROTREKTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Vitrakvi®* i *Wnioskowanego programu lekowego* określono, że w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin larotrektytib w grupie dorosłych podawany jest w dawce 100 mg dwa razy na dobę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W grupie dzieci oraz młodzieży dawkowanie wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę, maksymalnie 100 mg na dawkę, do wystąpienia progresji choroby lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę larotrektyribu uzyskaną w ramach badania klinicznego, w którym uwzględniono względną intensywność dawki (*ang. relative dose intensity*) osobno dla populacji dorosłych i populacji dzieci. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki wpłynie uwzględnienie maksymalnej dopuszczalnej dawki dobowej larotrektyribu w populacji dorosłych (200 mg).

Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 53.).

### KOMPARATOR

Dawkowanie substancji stosowanych w ramieniu komparatora przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**  
**Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu komparatora**

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



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



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	+	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	+	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* dawkowanie obliczono uwzględniając powierzchnię ciała z badania, w przypadku dorosłych chorych było to 1,85 m<sup>2</sup>, zaś w przypadku populacji pediatrycznej 0,71 m<sup>2</sup>

\*\* uwzględniono średnią masę ciała (72,5 kg) z raportu *Waga i nadwaga Polaków*

\*\*\* dawka na jedno podanie leku

### 8.1.2. Ceny leków

#### LAROTREKTYNIB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.1. W związku z powyższym przyjęto, że lek Vitrakvi® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 14.).

**Tabela 14.**

█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

### KOMPARATOR

W przypadku leków stosowanych w ramach chemioterapii koszt leków oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ (a), które zawierały średni koszt za 1 mg poszczególnych substancji. █

█
---

█
---

█ Wykazu leków refundowanych. Wartości poszczególnych kosztów za 1 mg substancji prezentuje poniższa tabela (Tabela 15).

**Tabela 15.**

**Koszt za 1 mg substancji stosowanych w ramach chemioterapii uwzględnionych w analizie (PLN)**

█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█
█	█

W przypadku leków stosowanych w ramach programów lekowych, koszt leków oszacowano w oparciu o *Wykaz leków refundowanych*. Wartości poszczególnych kosztów za 1 mg substancji prezentuje poniższa tabela (Tabela 16).

**Tabela 16.**

**Koszt za 1 mg substancji stosowanych w ramach programów lekowych uwzględnionych w analizie (PLN)**



Koszt leków stosowanych w ramach RDTL oszacowano na podstawie danych przetargowych. W oparciu o liczbę mg substancji, których dotyczyły przetargi oraz kwoty, na jaką opiewał przetarg oszacowano średni koszt substancji za 1 mg. Wartości poszczególnych kosztów za 1 mg substancji prezentuje poniższa tabela (Tabela 17).

**Tabela 17.**

**Koszt za 1 mg substancji stosowanych w ramach RDTL uwzględnionych w analizie (PLN)**



Uwzględniając dawkowanie leków przedstawione w rozdziale 8.1.1, obliczony został koszt przypadający na dzień leczenia. Koszt dobowego leczenia każdą z substancji uwzględnionej w ramieniu komparatora prezentuje poniższa tabela (Tabela 17).

**Tabela 18.**

**Dobowy koszt leków uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu komparatora**

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

## 8.2. Koszty przepisania i podania leków

Dla leków podawanych dożylnie w ramach chemioterapii przyjęto wycenę zgodną ze świadczeniem *Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)* na podstawie *Zarządzenia chemioterapia*. Koszt tego świadczenia wynosi 167,11 PLN. Ponadto założono, iż przyjmowanie leków występujących w formie doustnej nie generuje kosztu.

W przypadku leków stosowanych w ramach programów lekowych przyjęto, iż koszt podawania będzie rozliczany w zależności od postaci w jakiej występują na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. W przypadku leków występujących w postaci doustnej założono, że





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

W ramach wyceny kosztu monitorowania leczenia wyodrębniono dwie grupy: chorych znajdujących się w stanie przeżycia wolnego od progresji oraz chorych, u których następuje progresja choroby. W stanie PFS chorzy są w programach lekowych lub otrzymują chemioterapie, w związku z tym w modelu przypisano tym chorym koszt ryczałtu diagnostyki (odpowiednich programów lekowych) lub koszt oceny skuteczności chemioterapii. W tabeli poniżej zestawiono roczne koszty uwzględnianych w ramach niniejszej analizy programów lekowych oraz koszt oceny skuteczności chemioterapii.

**Tabela 22.**  
Świadczenia uwzględnione w grupie chorych w stanie przeżycia wolnego od progresji (PLN)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena (PLN)
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00
5.08.08.0000114	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego	3 579,50
5.08.08.0000013	Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich (trabektedyna)	3 665,60
5.08.08.0000066	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	1 337,00
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące)	270,40
-	Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto średnio raz na dwa miesiące)	1 622,40

W tabeli poniżej zestawiono wskazania wraz z rodzajem przypisanych świadczeń i kosztem na cykl modelu (7 dni).

**Tabela 23.**  
Koszty uwzględnione w grupie chorych w stanie przeżycia wolnego od progresji (PLN)



W stanie progresji przypisywano chorym koszty związane ze stanem choroby z podziałem na wskazania w ramieniu komparatora. Poszczególne świadczenia wraz z wyceną oraz źródłem pochodzenia w zależności od stanu zdrowia w jakim znajdują się chorzy przedstawiono w

poniższych tabelach. Uwzględniono wszystkie świadczenia, które wystąpiły co najmniej jeden raz w przynajmniej jednej z analizowanych lokalizacji guza.

**Tabela 24.**  
**Świadczenia uwzględnione w różnych stanach choroby (PLN)**

Badanie	Nazwa rozliczanego świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
<b>Wizyty/porady</b>			
Porada onkologiczna	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Porada specjalistyczna (chirurg)	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Wizyta pielęgniarki środowiskowej/klinicznej	n/d	0,00*	Założenie
Wizyta u chirurga plastycznego	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Wizyta u dentysty	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Wizyta u terapeuty (leczenie depresji)	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Porada związana ze wsparciem żywieniowym	Porada w poradni medycyny paliatywnej	52,44	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna
Wizyta u logopedy	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
<b>Testy diagnostyczne</b>			
Tomografia komputerowa (jeden obszar ciała)	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Tomografia komputerowa (trzy obszary ciała)	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego	Średnia ze świadczeń związanych z obrazowaniem metodą rezonansu magnetycznego	738,17	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Ultradźwięki	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	59,50	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Morfologia krwi	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Badanie	Nazwa rozliczanego świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
Badanie czynności wątroby	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Skan kości	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
EKG	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Rentgen klatki piersiowej	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Badanie białka	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Badanie moczu	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Test laboratoryjny/kliniczny	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Czynnik krzepnięcia	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Hematologiczny czynnik wzrostu/transfuzja (cykl 0 w modelu)	Przetoczenie koncentratu granulocytarnego	1 255,00	Zarządzenie leczenie szpitalne (a)
Hematologiczny czynnik wzrostu/transfuzja (kolejne cykle)	Przetoczenie koncentratu granulocytarnego	1 255,00	Zarządzenie leczenie szpitalne (a)
Leczenie bólu i objawów	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Leczenie bólu	Tramadol + Paracetamol	0,37 <sup>^</sup> / 0,27 <sup>^^</sup>	Wykaz leków refundowanych, Sprawozdanie NFZ
	Tramadol	0,49 <sup>^</sup> / 0,31 <sup>^^</sup>	Wykaz leków refundowanych, Sprawozdanie NFZ
	Paracetamol	0,22 <sup>^</sup> / 0,00 <sup>^^</sup>	Medycyna praktyczna
	Siarczan morfiny	1,33 <sup>^</sup> / 1,13 <sup>^^</sup>	Wykaz leków refundowanych, Sprawozdanie NFZ
	Deksametazon	6,31 <sup>^</sup> / 5,56 <sup>^^</sup>	Wykaz leków refundowanych, Sprawozdanie NFZ

Badanie	Nazwa rozliczanego świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
Leczenie kserostomii	Chlorowodorek pilokarpiny	0,50** / 0,35***	Wykaz leków refundowanych, Sprawozdanie NFZ
Lewotyroksyna sodowa	Levothyroxinum natricum	1,00^^^ / 0,37^^^^	Wykaz leków refundowanych, Sprawozdanie NFZ
Wapń i witamina D	Calcium carbonate + Colecalciferol	3,00^^^ / 0,00^^^^	Medycyna praktyczna
<b>Opieka paliatywna</b>			
Resekcja paliatywna	Średnie zabiegi odbytu	1 393,00	Zarządzenie leczenie szpitalne (a)
Teleradioterapia paliatywna	Teleradioterapia paliatywna	2 812,00	Zarządzenie leczenie szpitalne (b)
Opieka terminalna w szpitalu	Średni koszt świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5 474,76	Zarządzenie opieka paliatywna
Opieka terminalna w hospicjum	Średni koszt świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5 474,76	Zarządzenie opieka paliatywna
Opieka terminalna w domu (przy wsparciu społeczności)	Średni koszt świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5 474,76	Zarządzenie opieka paliatywna

\* Koszt wizyty pielęgniarki środowiskowej jest kosztem zryczałtowanym i zależy od stawki kapitałowej. Tym samym każdy ośrodek wysyłający pielęgniarki do domu chorego ma zapewnioną stałą kwotę przeznaczoną na realizację opisywanego świadczenia. W związku z tym, koszt wizyty pokryty jest przez ośrodek wysyłający, a sama wizyta nie generuje kosztu dla systemu.

\*\* Dzienny koszt stosowania substancji w perspektywie wspólnej

\*\*\* Dzienny koszt stosowania substancji w perspektywie płatnika publicznego

^ Koszt za 1 tabletkę stosowania substancji w perspektywie wspólnej

^^ Koszt za 1 tabletkę stosowania substancji w perspektywie płatnika publicznego

^^^ Tygodniowy koszt stosowania substancji w perspektywie wspólnej

^^^^ Tygodniowy koszt stosowania substancji w perspektywie płatnika publicznego

Szczegółowe dane dotyczące częstości wykonywanych świadczeń (lub odsetek chorych otrzymujących dane świadczenie) szczegółowo przedstawiono w dołączonym do analizy modelu ekonomicznym (będącym integralną częścią analizy). W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie kosztów po progresji choroby dla wszystkich wskaźników w ujęciu cyklu modelu wraz ze źródłem częstości wykonywanych świadczeń

**Tabela 25.**  
**Koszty uwzględnione w grupie chorych w stanie progresji (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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 8.4. Koszty leczenia paliatywnego

W analizie przyjęto, że chorzy w ramach leczenia paliatywnego będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie raportu *Ciałkowska-Rysz 2018* ustalono, iż średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni. Przyjęto, że 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej. W Polsce oba pobyty rozliczane są tak samo, natomiast koszt jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 8.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach niniejszej analizy dokonano wyceny zdarzeń niepożądanych takich jak: niewydolność wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, anemia, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, biegunka, duszność, zmęczenie, gorączka neutropeniczna, nadciśnienie, hipokalcemia, zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej, podwyższona bilirubina, zakażenie, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów/limfopenia, nudności, neutropenia, zatorowość płucna, alergia skórna, trombocytopenia, wymioty oraz utrata masy ciała. W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane, których częstość występowania wynosi bądź przekracza 5%, w przypadku komparatora dla danego zdarzenia niepożądanego częstość ta dotyczy ważonego (odsetkiem chorych z poszczególnymi wskazaniami w badaniu klinicznym dla LAR) odsetka z wszystkich lokalizacji guza łącznie. Podejście takie należy uznać za konserwatywne, gdyż każdy z rodzajów nowotworów ma różne powiązane z nim zdarzenia niepożądane, dlatego też uwzględnienie ważonego odsetka dla wszystkich nowotworów łącznie, zmniejsza znacznie prawdopodobieństwo, że dane działanie niepożądane przekroczy próg 5%. W ramach analizy scenariuszy testowano wariant, w którym uwzględniono indywidualne częstości wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego dla poszczególnych lokalizacji guza.

Szczegóły dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji i komparatora oraz w zależności od lokalizacji guza w ramieniu komparatora przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji oraz komparatora**

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









### 8.5.1. Niewydolność wątroby

W ramach niniejszej analizy przyjęto, iż niewydolność wątroby będzie leczona w ramach hospitalizacji oraz rozliczana jako koszt grupy JGP. Odpowiednią grupę JGP wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy leczenia niewydolności wątroby.

**Tabela 28.**  
**Koszt leczenia niewydolności wątroby (PLN)**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt hospitalizacji (PLN)
G17	5.51.01.0007017	Przewlekłe choroby wątroby z pw > 5 dni	5 787,00

Koszt ponoszony na leczenie niewydolności wątroby w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi w perspektywie wspólnej.

### 8.5.2. Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

W ramach niniejszej analizy przyjęto, iż zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej będzie rozliczana w ramach wizyty u hepatologa, której koszt przyjęto na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* zgodnie ze świadczeniem *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Koszt ten w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej wynosi 44,00 PLN.

### 8.5.3. Anemia

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

**Tabela 29.**  
**Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii (PLN)**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	353,00

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

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

**Tabela 30.**  
**Koszt leczenia farmakologicznego anemii (PLN)**

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

\*Wagę chorych przyjęto na podstawie badania *NETTER-1*

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

**Tabela 31.**  
**Całkowity ważony koszt leczenia farmakologicznego anemii (PLN)**

	Koszt całkowity terapii z perspektywy NFZ (PLN)	Koszt całkowity terapii z perspektywy wspólnej (PLN)
Koszt łączny	5 315,02	5 315,02

### 8.5.4. Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej

W ramach niniejszej analizy przyjęto, iż zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej będzie rozliczana w ramach wizyty u hepatologa, której koszt przyjęto na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* zgodnie ze świadczeniem *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Koszt ten w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej wynosi 44,00 PLN.

### 8.5.5. Biegunka

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

**Tabela 32.**  
**Koszt leczenia biegunki (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna	Liczba mg w opakowaniu	Średni koszt za mg – p. NFZ	Średni koszt za mg – p. wspólna	Dzienna dawka (mg)	Koszt terapii – pers. NFZ	Koszt terapii – pers. Wspólna
Loperamidi hydrochloridum	Loperamid WZF®, tabl., 2 mg, 30 tabl.	7,55	60,00	0,06	0,13	2,00	1,26	2,52

### 8.5.6. Duszność

W przypadku duszności zalecane jest stosowanie leków, które rozkurczają oskrzela i przerywają napady duszności. Należą do nich  $\beta_2$ -mimetyki wziewne, które dzielą się na krótko oraz długo działające. Wyceny  $\beta_2$ -mimetyków wziewnych długo działających nie brano pod uwagę w niniejszej analizie, gdyż dla grupy limitowej 198.0, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe* zakres wskazań objętych refundacją dotyczy leczenia astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz eozynofilowego zapalenia oskrzeli. Do wyceny  $\beta_2$ -mimetyków wziewnych krótko działających wykorzystano

prezentację będącą podstawą limitu dla grupy 197.1, *Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu*. Na podstawie *Wykazu leków refundowanych* ustalono, iż podstawę limitu w tej grupie wyznacza produkt Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną. Zgodnie z *ChPL Ventolin®* w celu przerwania nagłego skurczu oskrzeli stosuje się od 100 µg do 200 µg salbutamolu (1 do 2 inhalacji). W analizie przyjęto, iż jedno opakowanie produktu Ventolin zawierające 200 dawek inhalacyjnych będzie wystarczające do wyleczenia duszności.

Charakterystykę kosztową produktu Ventolin uwzględnionego w ramach wyceny leków stosowanych w leczeniu duszności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33.**  
**Koszt leczenia duszności (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty NFZ
Salbutamol	Ventolin, aerozol wziewny bezfreonowy, zawiesina; 100 µg/dawkę inhalacyjną	200 dawek	12,45	9,25

### 8.5.7. Zmęczenie

W analizie zdecydowano się na nieuwzględnienie kosztu leczenia zmęczenia. Na podstawie publikacji *Larkin 2010* określono zalecenia dotyczące chorych, u których wśród zdarzeń niepożądanych wyszczególniono zmęczenie. Zgodnie z publikacją, częstą praktyką jest uświadomienie rodziny chorego o możliwościach wystąpienia zmęczenia przy jednoczesnym podkreśleniu, że nie oznacza to postępu choroby. Dodatkowo w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego zaleca się choremu ogólne sposoby radzenia sobie ze zmęczeniem (w tym rozrywki, drzemki, angażowanie się w jedną czynność na raz), interwencje niefarmakologiczne (w tym pomoc psychologa i poprawa sprawności fizycznej) i interwencje farmakologiczne. Jednak autorzy zaznaczają, że skuteczność interwencji farmakologicznych wymaga dalszych badań, natomiast pozostałe wymienione interwencje mają potwierdzoną skuteczność. Tym samym uznano, że koszt leczenia zmęczenia wynosi 0,00 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej.

### 8.5.8. Nadciśnienie

Założono, iż nadciśnienie będzie leczone w ramach hospitalizacji oraz rozliczane jako koszt grupy JGP. Odpowiednią grupę JGP wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy leczenia nadciśnienia.

**Tabela 34.**  
**Koszt leczenia nadciśnienia (PLN)**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt hospitalizacji (PLN)
E88	5.51.01.0005088	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 559,00

Koszt ponoszony na leczenie nadciśnienia w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi w perspektywie wspólnej.

### 8.5.9. Hipokalcemia

W niniejszej analizie przyjęto, iż hipokalcemia będzie leczona w ramach hospitalizacji oraz rozliczana jako koszt grupy JGP. Odpowiednią grupę JGP wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy leczenia hipokalcemii.

**Tabela 35.**  
**Koszt leczenia hipokalcemii (PLN)**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt hospitalizacji (PLN)
K26	5.51.01.0010026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 653,00

Koszt ponoszony na leczenie hipokalcemii w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi w perspektywie wspólnej.

### 8.5.10. Zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej

W ramach niniejszej analizy przyjęto, iż zwiększony poziom fosfatazy alkalicznej będzie rozliczany w ramach wizyty u hepatologa, której koszt przyjęto na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* zgodnie ze świadczeniem *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Koszt ten w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej wynosi 44,00 PLN.

### 8.5.11. Podwyższona bilirubina

W ramach niniejszej analizy przyjęto, iż podwyższony poziom bilirubiny będzie rozliczany w ramach wizyty u hepatologa, której koszt przyjęto na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* zgodnie ze świadczeniem *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Koszt ten w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej wynosi 44,00 PLN.

### 8.5.12. Zakażenie

Zakażenie III lub IV stopnia określane jest jako ciężkie. Do najczęściej występujących zakażeń ciężkich należą zapalenie płuc, biegunka, podejrzenie bakteremii, zakażenie w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, zakażenia skóry, zakażenia grzybicze oraz zakażenia przebiegające z uszkodzeniem błon śluzowych oraz poprzedzone profilaktyką chinolonami. Zgodnie z opisami profesjonalnymi odpowiednich substancji, zamieszczonymi na stronie internetowej *Medycyny praktycznej* oraz na podstawie publikacji *Potemski 2013* określono, iż najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu wspomnianych zakażeń są flukonazol, wankomycyna i metronidazol i właśnie te substancje włączone zostały do analizy i wyceny zdarzenia niepożądanego jakim jest zakażenie.

Z uwagi na fakt, że flukonazol jest preparatem refundowanym wycenę leku przyjęto na podstawie preparatu, który stanowi podstawę limitu w tej grupie. Założono, iż długość leczenia flukonazolem będzie równoważna długości leczenia za pomocą wankomycyny i metronidazolu.

**Tabela 36.**

**Średni koszt flukonazolu w leczeniu zakażenia w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)**

Substancja czynna	Cena za mg w perspektywie NFZ	Cena za mg w perspektywie wspólnej	Średnia dzienna dawka (mg)	Koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt terapii (PLN) – p. wspólna
Fluconazolium	0,02	0,04	200,00	41,57	83,17

Wankomycyna i metronidazol nie są substancjami obecnie refundowanymi w Polsce, tak więc świadczeniobiorca ponosi całkowity koszt zakupu leku – koszt w perspektywie płatnika publicznego nie występuje. Informacje o cenach detalicznych leków zawierających wspomniane substancje zaczerpnięte zostały z *Wyszukiwarki leków* oraz ze strony internetowej *Medycyny praktycznej*. Dawkowanie dla odpowiednich leków ustalono na podstawie informacji zawartych na stronie Światowej Organizacji Zdrowia. Zgodnie z *ChPL*

*Vancomycin-MIP*® oraz *Metronidazol Polpharma*® maksymalny czas leczenia dla obu leków wynosi 10 dni. Poniższe tabele zawierają informacje o kosztach leczenia zakażenia za pomocą wankomycyny i metronidazolu w odpowiednich perspektywach w okresie 10 dni.

**Tabela 37.**  
**Koszt wankomycyny w leczeniu zakażenia w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)**

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

**Tabela 38.**  
**Koszt metronidazolu w leczeniu zakażenia w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna za opakowanie (PLN)	Liczba g w opakowaniu	Średni koszt za g (PLN)	Dzienna dawka (g)	Koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt terapii (PLN) – p. wspólna
Metronidazole	Metronidazol Polpharma®	23,12	5,00	4,62	0,50	0,00	23,12

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

**Tabela 39.**  
**Średni koszt leczenia zakażenia w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)**

Perspektywa	Koszt leczenia zakażenia – p. NFZ	Koszt leczenia zakażenia – p. wspólna
Koszt	13,86	358,07

### 8.5.13. Leukopenia

Leukopenia jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. Na podstawie *ChPL Accofii*®, publikacji *Potemski 2013* oraz *Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filgrastim* określono, że u chorych cierpiących na leukopenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono



koszt hospitalizacji chorego oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP*) lub jako wizyta ambulatoryjna na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* (przyjęto udziały obu świadczeń na równym 50% poziomie). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu leukopenii.

**Tabela 40.**  
**Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem leukopenii (PLN)**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	n/d	5.08.07.0000004	108,16
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	353,00
Średni koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej PLN			230,58

Koszt leczenia farmakologicznego leukopenii obliczony został na podstawie ceny hurtowej brutto leku stanowiącego podstawę limitu dla leków odnalezionych w katalogu chemioterapii *Wykazu leków refundowanych*. Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych odnalezionych w katalogu chemioterapii ustalono, że włączone do analizy leki podawane są głównie poza okresem hospitalizacji chorego. Dawkowanie przyjęto zgodnie z zaleceniem Światowej Organizacji Zdrowia, wynosi ono 0,35 mg. Długość stosowania filgrastimu ustalono na podstawie informacji zawartych w *ChPL Accofil®*. Poniższa tabela przedstawia podsumowanie kosztów odpowiednich leków stosowanych w leczeniu leukopenii (zawierających substancję czynną filgrastimum).

**Tabela 41.**  
**Koszt leków stosowanych w leczeniu leukopenii (PLN)**

Substancja czynna	Koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średnia dzienna dawka (mg)	Koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt terapii (PLN) – p. wspólna
Filgrastimum	153,64	153,64	0,35	752,82	752,82

Koszt całkowity leczenia leukopenii przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**  
**Koszt całkowity leczenia leukopenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)**

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	752,82	752,82

### 8.5.14. Zmniejszona liczba limfocytów/limfopenia

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

### 8.5.15. Nudności

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

**Tabela 43.**  
**Koszt leczenia nudności (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Cena detaliczna	Liczba mg w opakowaniu	Cena detaliczna za mg	Dzienna dawka (mg)	Koszt terapii – pers. NFZ	Koszt terapii – pers. Wspólna
Metoclopramidum	Metoclopramidum Polpharma, tabletki; 10 mg; 50 tabl.	15,74	500	0,03	30,00	0,00	4,72

### 8.5.16. Neutropenia

Leukopenia jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. Najczęściej występującą formą leukopenii jest neutropenia cechująca się niskim poziomem neutrofilii –

najliczniejszym podtypem białych krwinek. Na podstawie *ChPL Accofil®*, publikacji *Potemski 2013* oraz *Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filgrastim* określono, że u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji chorego oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP*) lub jako wizyta ambulatoryjna na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* (przyjęto udziały obu świadczeń na równym 50% poziomie). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu neutropenii.

**Tabela 44.**  
**Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii (PLN)**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	n/d	5.08.07.0000004	108,16
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	353,00
Średni koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej PLN			230,58

Koszt leczenia farmakologicznego leukopenii obliczony został na podstawie ceny hurtowej brutto leku stanowiącego podstawę limitu dla leków odnalezionych w katalogu chemioterapii *Wykazu leków refundowanych*. Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych odnalezionych w katalogu chemioterapii ustalono, że włączone do analizy leki podawane są głównie poza okresem hospitalizacji chorego. Dawkowanie przyjęto zgodnie z zaleceniem Światowej Organizacji Zdrowia, wynosi ono 0,35 mg. Długość stosowania filgrastimu ustalono na podstawie informacji zawartych w *ChPL Accofil®*. Poniższa tabela przedstawia podsumowanie kosztów odpowiednich leków stosowanych w leczeniu neutropenii (zawierających substancję czynną filgrastimum).

**Tabela 45.**  
**Koszt leków stosowanych w leczeniu neutropenii (PLN)**

Substancja czynna	Koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średnia dzienna dawka (mg)	Koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt terapii (PLN) – p. wspólna
Filgrastimum	153,64	153,64	0,35	752,82	752,82

Koszt całkowity leczenia neutropenii przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**
**Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)**

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	983,40	983,40

### 8.5.17. Gorączka neutropeniczna

Zgodnie z *ChPL Accofil*® lek ten stosowany jest zarówno w przypadku neutropenii jak i neutropenii z gorączką. W związku z powyższym przyjęto, iż koszt leczenia gorączki neutropenicznej będzie równy kosztowi leczenia neutropenii. Koszt ten przedstawiono w rozdziale 8.5.16.

### 8.5.18. Zatorowość płucna

W ramach niniejszej analizy przyjęto, iż zatorowość płucna będzie leczona w ramach hospitalizacji oraz rozliczana jako koszt grupy JGP. Odpowiednią grupę JGP wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (a)*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy leczenia zatorowości płucnej.

**Tabela 47.**
**Koszt leczenia zatorowości płucnej (PLN)**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Koszt hospitalizacji (PLN)
D16	5.51.01.0004016	Zator płucny	4 724,00

Koszt ponoszony na leczenie zatorowości płucnej w perspektywie płatnika publicznego jest równoważny kosztowi w perspektywie wspólnej.

### 8.5.19. Alergia skórna

W przypadku alergii skórnej przyjęto, że koszt leczenia jest nieznaczny i poprzez to pomijalny.

### 8.5.20. Trombocytopenia

Na podstawie publikacji *Potemski 2013* określono, że w przypadku łagodnego przebiegu małopłytkowości bez objawów klinicznych nie podejmuje się leczenia farmakologicznego. Natomiast jeżeli nasilona małopłytkowość spowodowana jest hipoplazją szpiku i wymaga leczenia objawowego, najczęściej stosowaną formą leczenia jest przetaczanie koncentratu

krwinek płytkowych w ilości 4-6 jednostek (średnio 5 jednostek). Szczegóły na temat kosztu przetoczenia uzyskano na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne (a)*, zostały one zawarte w tabeli poniżej.

**Tabela 48.**  
**Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (PLN)**

Świadczenie	Wycena punktowa (za każdą przetoczoną jednostkę)	Przetaczana liczba jednostek koncentratu	Koszt (PLN)
Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	558,60	5	2 793,00

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

**Tabela 49.**  
**Koszt hospitalizacji związanej z koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (PLN)**

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	S04	5.51.01.0016004	886,00

Koszt całkowity leczenia trombocytopenii z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie 3 679,00 PLN.

### 8.5.21. Wymioty

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej *Medycyny praktycznej* założono, że chorzy, u których występują wymioty będą przyjmować ondansetron. Substancja ta jest w Polsce refundowana, dane kosztowe ondansetronu zaczerpnięte zostały z *Wykazu leków refundowanych*. Na podstawie kosztu leków stanowiącego podstawę limitu w analizowanej grupie limitowej obliczono średnią cenę za 1 mg leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej. Dawkowanie przyjęto zgodnie z zaleceniem Światowej Organizacji Zdrowia, wynosi ono 16 mg. Na podstawie *ChPL Setronon®* przyjęto, iż leczenie trwa do 6 dni, w tym czasie chory może maksymalnie otrzymać 5,5 DDD. Koszt leczenia wymiotów zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**  
**Koszt leczenia wymiotów (PLN)**

Substancja czynna	Koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średnia dzienna dawka (mg)	Koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt terapii (PLN) – p. wspólna
Ondansetronum	0,33	0,33	16,00	29,44	29,44

### 8.5.22. Utrata masy ciała

Guz nowotworowy inicjuje w organizmie chorego powstanie stanu zapalnego. Mnożące się komórki nowotworowe wydzielają rodzaj białek nazywany cytokinami (TNF, IL-1, IL-6), które doskonale potrafią naśladować działanie substancji hamujących łaknienie, co prowadzi do zaburzeń odżywiania i w konsekwencji utraty masy ciała przez chorych.

W ramach niniejszej analizy przyjęto, iż koszt utraty masy ciała będzie rozliczany na podstawie Zarządzenia programy lekowe zgodnie ze świadczeniem *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Koszt tego świadczenia w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej wynosi 108,16 PLN.

### 8.5.23. Podsumowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych

Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiony został w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**  
**Koszty leczenia w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)**

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Niewydolność wątroby	5 787,00	5 787,00
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	44,00	44,00
Anemia	5 355,02	5 355,02
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	44,00	44,00
Biegunka	1,26	2,52
Duszność	9,25	12,45
Zmęczenie	0,00	0,00



\* Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

\*\* Całkowity koszt leczenia paliatywnego

\*\*\* Koszt zdarzeń niepożądanych naliczany wyłącznie w pierwszym cyklu

\*\*\*\* Zawiera koszt leków oraz podania

## 9. Założenia i dane wejściowe

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









W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy.

## 10. Wyniki analizy

### 10.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 54.

<b>[REDACTED]</b>			
<b>[REDACTED]</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

**Tabela 55.**



## 10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta<sup>2</sup>. Parametry te określono w rozdziale 9.

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

---

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.







---

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

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

### 11.1. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie. Ceny progowe i ceny wynikającą z art. 13. przedstawiono reprezentacyjnie dla prezentacji Vitrakvi® 20 mg/ml roztwór doustny.

---



















Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają scenariusze uwzględniające:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powyższe zmiany wyniku ICUR dotyczą wariantu z perspektywy NFZ, warianty pogrubione zmieniają wnioskowanie analizy w zakresie opłacalności.

W przypadku pozostałych wariantów uwzględnionych w analizie scenariuszy wnioskować należy, że ich realizacja nie wpływa znacząco na wyniki analizy (zmiana wyniku ICUR nie większa niż [REDACTED]), a w konsekwencji na wynik wnioskowania.

## 11.2. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wartości skrajnych, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności, zebrano w tabelach w załączniku 17.4.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 59.**  
Rozkłady wykorzystane dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

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

[REDACTED]

## 12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

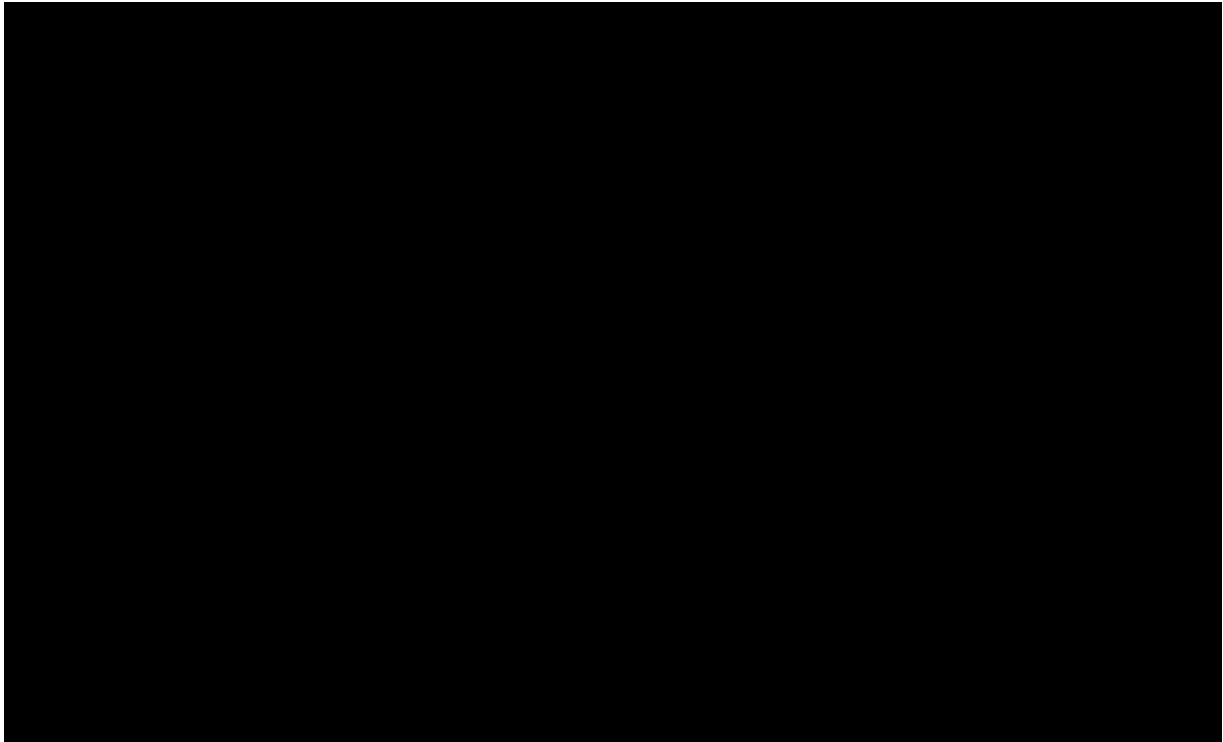
## 12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)


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

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. [REDACTED]

[REDACTED]

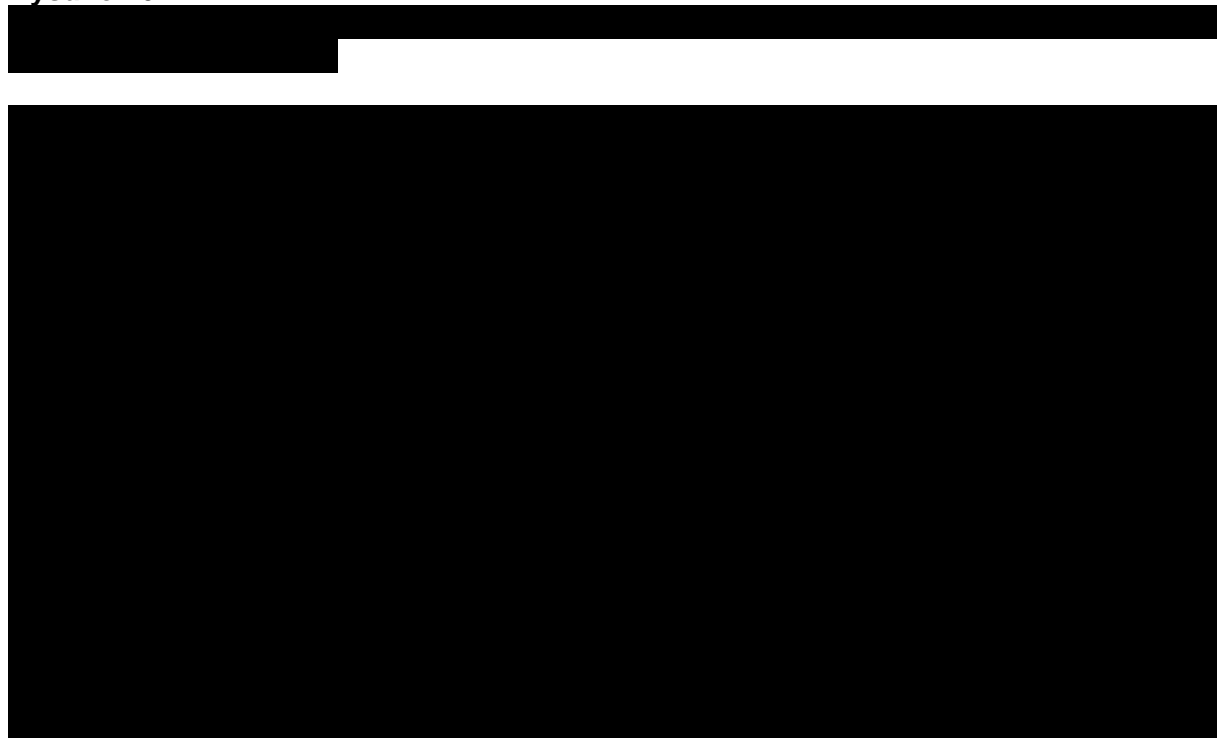
Rysunek 5.



Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 155 514 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi 



**Rysunek 6.**



## **13. Walidacja modelu**

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

### **13.1. Walidacja wewnętrzna**

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w

---

całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

---





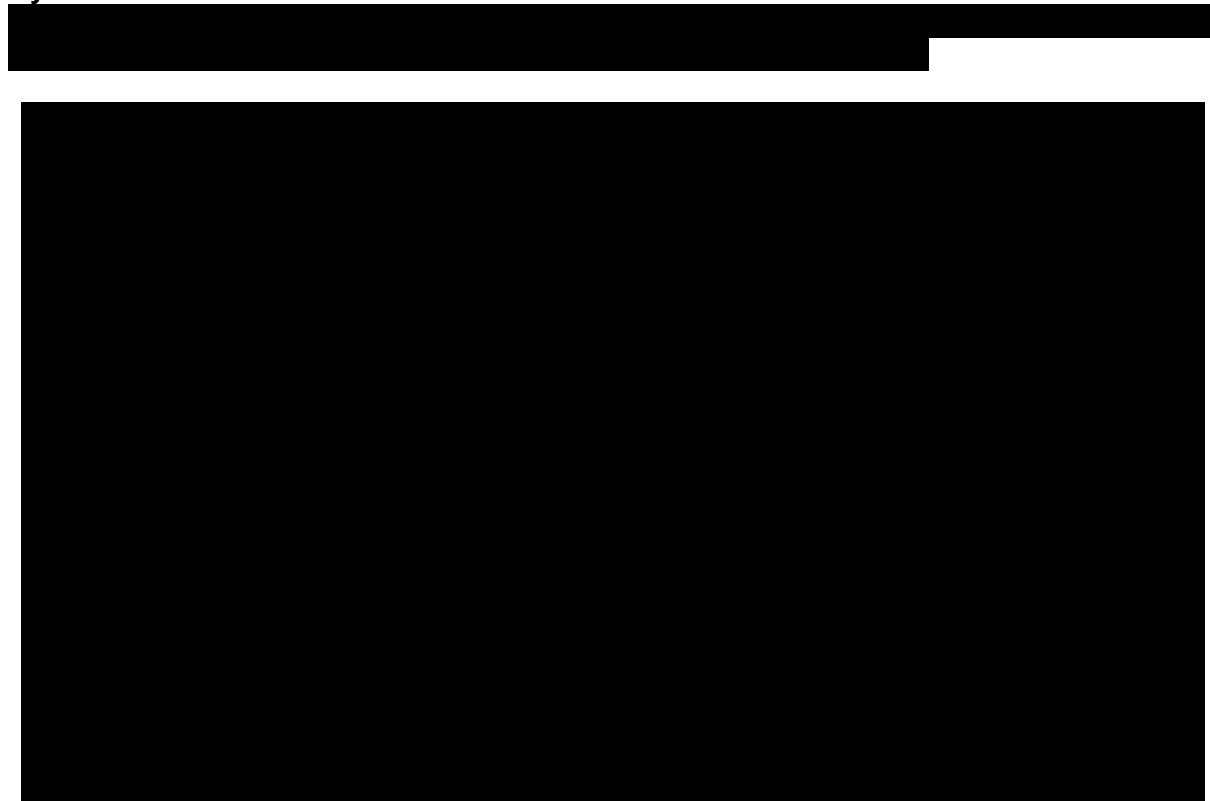
W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- odsetek chorych w stanie PFS + odsetek chorych po progresji + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- odsetek chorych po progresji w danym cyklu = odsetek chorych w danym cyklu – odsetek chorych w stanie PFS w danym cyklu;
- odsetek nowych chorych w stanie progresji = odsetek chorych w stanie progresji w cyklu t – odsetek chorych w stanie progresji w cyklu t-1;
- odsetek nowych zgonów = odsetek zgonów w cyklu t – odsetek zgonów w cyklu t-1;

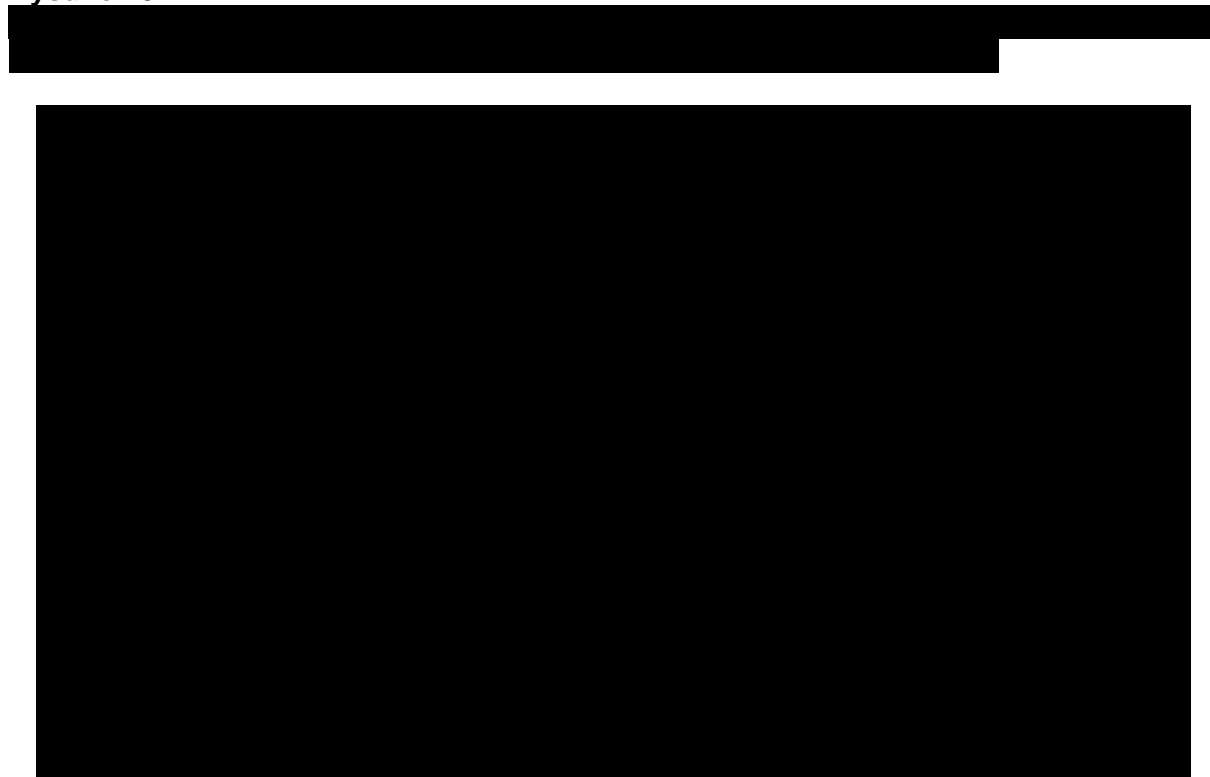
W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM.

#### Rysunek 7.



**Rysunek 8.**



Analizując powyższe wykresy należy uznać, że krzywe parametryczne są dobrze dopasowane do danych KM. Ponadto ekstrapolowana część krzywych parametrycznych wyraźnie oddaje trend z ogona danych KM i nie ma podstaw, żeby wnioskować, że jej przebieg jest niewiarygodny.

### **13.2. Walidacja konwergencji**

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono inną analizę ekonomiczną, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [NICE 2020], w omawianym problemie

zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

W analizie podstawowej współczynnik ICUR wyniósł 16 155 £, natomiast po wprowadzeniu zmian zgodnie z uwagami komisji ERG (ang. *Evidence Review Group*) wynik ICUR wyniósł 30 888 £.

Przedstawiona w *NICE 2020* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy brytyjskiej. W analizie zostały uwzględnione te same kategorie kosztowe i efekty zdrowotne jak te uwzględniane w niniejszej analizie. Odnaleziona analiza ekonomiczna potwierdza zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ponadto waliduje ona konstrukcję modelu ekonomicznego w oparciu o zdefiniowane stany zdrowia, wykorzystanie określonych źródeł użyteczności i punktów końcowych do modelowania.

Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy obejmują wybór komparatora (uwzględnione technologie w ramieniu komparatora) a także punkt odcięcia danych w ramieniu larotrektyntibu. Wynikają one z faktu, że w niniejszej analizie wybór technologii stosowanych w ramieniu komparatora oparto o polską praktykę kliniczną oraz najnowsze dane z badań dla larotrektyntibu, które dostarczył Wnioskodawca.

### **13.3. Walidacja zewnętrzna**

W ramach walidacji zewnętrznej należy dokonać oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Ze względu na brak długoterminowych badań dla interwencji odstąpiono od wykonywania walidacji zewnętrznej.

## **14. Ograniczenia i założenia**

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywnotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Larotrektytib jest technologią medyczną stosowaną w leczeniu onkologicznym, która została zarejestrowana w leczeniu guzów litych z obecnością fuzji genów NTRK niezależnie od umiejscowienia guza. [REDACTED]

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie badania LOXO-TRK związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. W przypadku masy ciała chorych, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane specyficzne dla populacji generalnej w Polsce. W oparciu o raport *Waga i nadwaga Polaków* uwzględniono średnią masę ciała dla chorych na poziomie 72,5 kg.

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach *Wnioskowanego programu lekowego* nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramieniu wnioskowanej technologii jest równy kosztowi monitorowania i oceny skuteczności w *Programie lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca*.

W ramach wyceny kosztu monitorowania leczenia wyodrębniono dwie grupy: chorych znajdujących się w stanie przeżycia wolnego od progresji oraz chorych, u których następuje progresja choroby. W stanie PFS chorzy są w programach lekowych lub otrzymują

chemioterapie, w związku z tym w modelu przypisano tym chorym koszt ryczałtu diagnostyki (odpowiednich programów lekowych) lub koszt oceny skuteczności chemioterapii. [REDACTED]

Dla wszystkich lokacji guza przyjęto ten sam koszt opieki paliatywnej. Na podstawie raportu *Ciałkowska-Rysz 2018* ustalono, iż średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni. Przyjęto, że 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej.

W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane, których częstość występowania wynosi bądź przekracza 5%, w przypadku komparatora dla danego zdarzenia niepożądanego częstość ta dotyczy ważonego (odsetkiem chorych z poszczególnymi wskazaniami w badaniu klinicznym dla LAR) odsetka z wszystkich lokalizacji guza łącznie.

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na zestawieniu wyników badań. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

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

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania larotrektynyb w leczeniu chorych z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ (a) i (b), Wykazu leków*

refundowanych oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

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

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu larotrektyntibu zamiast komparatora [REDACTED]

[REDACTED] Zastosowanie larotrektyntibu zamiast komparatora jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. [REDACTED]

[REDACTED] oraz dłuższego czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego w przypadku chorych stosujących larotrektyntib.

Finansowanie larotrektyntibu u chorych wprowadzi nowy standard postępowania terapeutycznego w leczeniu guzów litych wykazujących fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.*).

## 16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację *NICE 2020*.

Różnice pomiędzy odnalezioną publikacją a niniejszą analizą dotyczyły konstrukcji modelu (uwzględnione technologie w ramieniu komparatora) co wynikało przede wszystkim z różnic w praktyce klinicznej leczenia w Polsce względem leczenia w Wielkiej Brytanii. Ponadto w *NICE 2020* uwzględniono w ramieniu interwencji dane kliniczne z krótszą datą odcięcia.

Podobieństwa dotyczyły z kolei źródeł danych wykorzystanych do oszacowania użyteczności, kategorii kosztowych przyjętych w analizie kosztowej oraz modelowania w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W analizie podstawowej współczynnik ICUR wyniósł 16 155 £, natomiast po wprowadzeniu zmian zgodnie z uwagami komisji ERG wynik ICUR wyniósł 30 888 £.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W przypadku porównania larotrektytib vs komparator na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają scenariusze uwzględniające:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Warianty pogrubione zmieniają wnioskowanie analizy w zakresie opłacalności.

---

Leki sierocze charakteryzują się wysokimi cenami ze względu na wysokie jednostkowe koszty rozwoju i badań w fazie wstępnej przypadające na chorego. Z jednej strony niewielka populacja osób kwalifikuje się do leczenia, a z drugiej strony producent ponosi wysokie koszty generowane przez obszar R&D. Rachunek ekonomiczny implikuje więc wysoką cenę terapii stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku analiz wykonywanych dla technologii stosowanych w chorobach rzadkich należy spodziewać się zatem wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych [Łanda 2009]. Tym samym, we wnioskowanym przypadku, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

---

---

## 17. Załączniki

### 17.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Vitrakvi® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

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

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

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

### 17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- **interwencja:** larotrektytib;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

### 17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 62.**

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



Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**

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



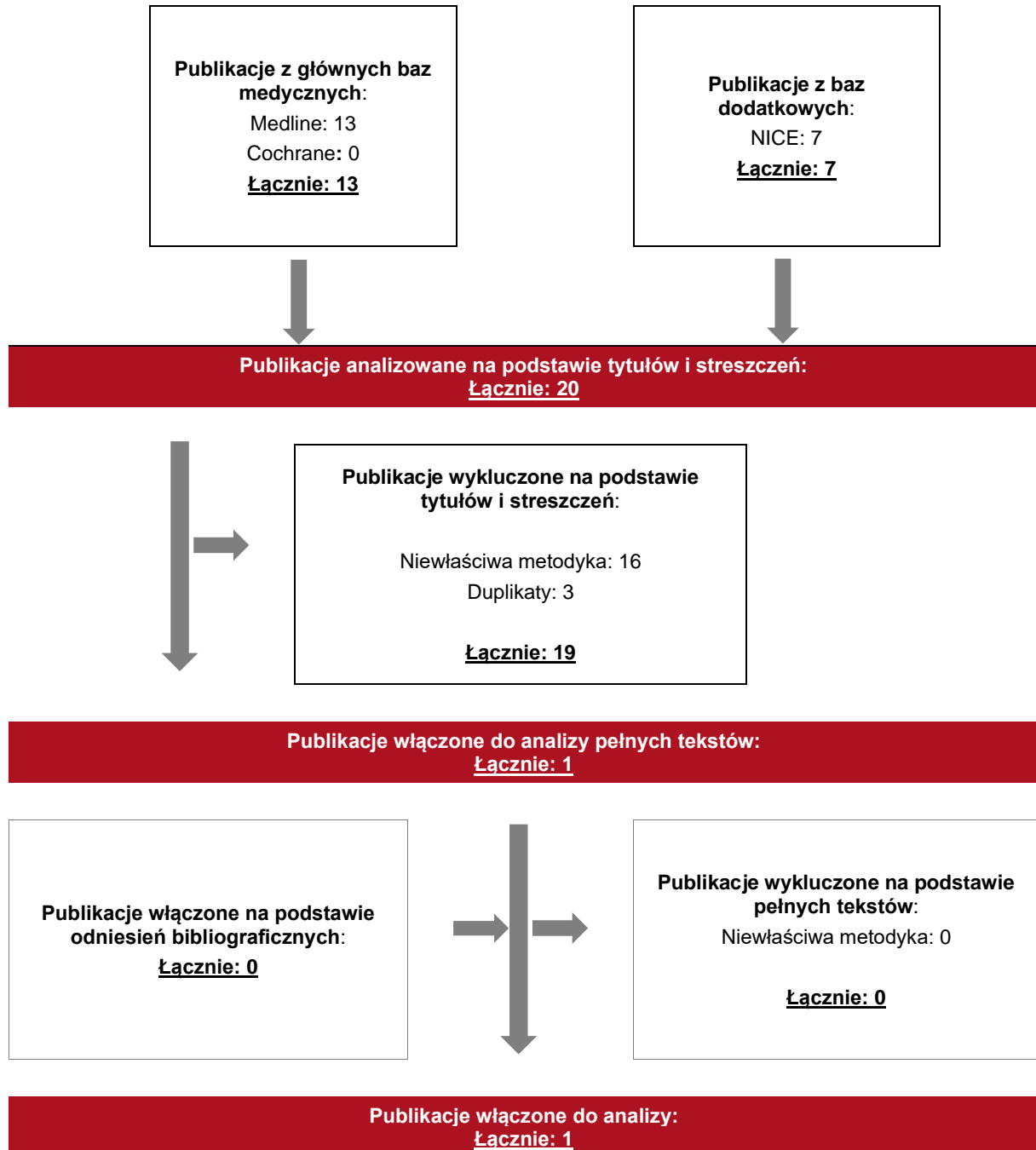
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

### 17.2.3. Selekcja badań

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

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

**Rysunek 9.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



---

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 20 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 13 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 7 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację *NICE 2020*, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inną analizę ekonomiczną, w której pokazane są wyniki opłacalności stosowania larotrektyntibu.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

---

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

Tabela 64.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11 - 11.2.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotaddkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 10.3.
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o badania wtórne użyteczności stanów zdrowia
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 17.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

### 17.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z fuzją NTRK
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

### 17.4.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 65.**

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

■		
■		
■		
■		

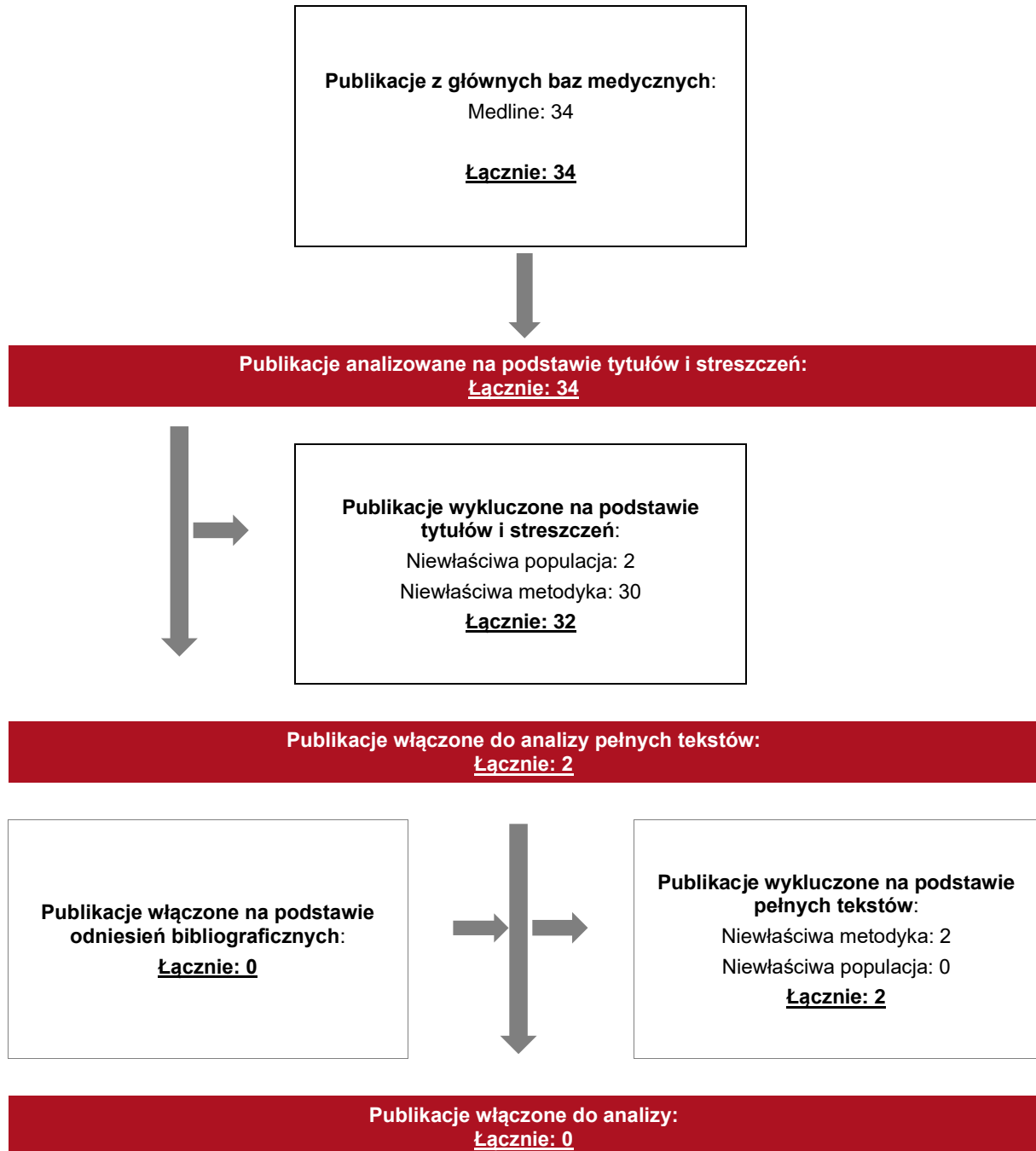
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

### 17.4.3. Selekcja badań

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

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

**Rysunek 10.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**











## 18. Spis tabel

Tabela 1. Komparator z podziałem na umiejscowienie guza (wskazanie).....	15
Tabela 2. Liczba chorych w badaniu <i>LOXO-TRK</i> (ePAS4+SAS3) z podziałem na umiejscowienie guza.....	22
Tabela 3. Liczba chorych włączonych do poszczególnych wskazań.....	23
Tabela 4. Komparator z podziałem na umiejscowienie guza (wskazanie).....	24
Tabela 5. [REDACTED].....	26
Tabela 6. Rozkłady uwzględnione w modelowaniu PFS w ramieniu komparatora .....	27
Tabela 7. [REDACTED].....	28
Tabela 8. Rozkłady uwzględnione w modelowaniu OS w ramieniu komparatora .....	30
Tabela 9. Wartości użyteczności w ramieniu LAR .....	31
Tabela 10. Wartości użyteczności w ramieniu komparatora w poszczególnych stanach zdrowia w zależności od umiejscowienia guza.....	32
Tabela 11. Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia.....	32
Tabela 12. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	37
Tabela 13. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu komparatora .....	38
Tabela 14. [REDACTED].....	43
Tabela 15. Koszt za 1 mg substancji stosowanych w ramach chemioterapii uwzględnionych w analizie (PLN) .....	43

---

Tabela 16. Koszt za 1 mg substancji stosowanych w ramach programów lekowych uwzględnionych w analizie (PLN) .....	44
Tabela 17. Koszt za 1 mg substancji stosowanych w ramach RDTL uwzględnionych w analizie (PLN) .....	44
Tabela 18. Dobowy koszt leków uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu komparatora .....	44
Tabela 19. Koszt podania leków w zależności od postaci w jakiej występują.....	46
Tabela 20. Jednostkowy koszt podania leków uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu komparatora.....	46
Tabela 21. Koszty leków wraz z kosztem ich podania w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	47
Tabela 22. Świadczenia uwzględnione w grupie chorych w stanie przeżycia wolnego od progresji (PLN) .....	48
Tabela 23. Koszty uwzględnione w grupie chorych w stanie przeżycia wolnego od progresji (PLN) .....	48
Tabela 24. Świadczenia uwzględnione w różnych stanach choroby (PLN).....	50
Tabela 25. Koszty uwzględnione w grupie chorych w stanie progresji (PLN).....	52
Tabela 26. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji oraz komparatora.....	54
Tabela 27. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora w zależności od lokalizacji guza.....	56
Tabela 28. Koszt leczenia niewydolności wątroby (PLN).....	58
Tabela 29. Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii (PLN) .....	58
Tabela 30. Koszt leczenia farmakologicznego anemii (PLN) .....	59
Tabela 31. Całkowity ważony koszt leczenia farmakologicznego anemii (PLN).....	59









---

---

Tabela 32. Koszt leczenia biegunki (PLN) .....	60
Tabela 33. Koszt leczenia duszności (PLN).....	61
Tabela 34. Koszt leczenia nadciśnienia (PLN).....	62
Tabela 35. Koszt leczenia hipokalcemii (PLN).....	62
Tabela 36. Średni koszt flukonazolu w leczeniu zakażenia w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN).....	63
Tabela 37. Koszt wankomycyny w leczeniu zakażenia w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN).....	64
Tabela 38. Koszt metronidazolu w leczeniu zakażenia w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN).....	64
Tabela 39. Średni koszt leczenia zakażenia w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN) .....	64
Tabela 40. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem leukopenii (PLN) .....	65
Tabela 41. Koszt leków stosowanych w leczeniu leukopenii (PLN).....	65
Tabela 42. Koszt całkowity leczenia leukopenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN) .....	65
Tabela 43. Koszt leczenia nudności (PLN) .....	66
Tabela 44. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii (PLN) .....	67
Tabela 45. Koszt leków stosowanych w leczeniu neutropenii (PLN) .....	67
Tabela 46. Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN) .....	68
Tabela 47. Koszt leczenia zatorowości płucnej (PLN) .....	68
Tabela 48. Koszt przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (PLN).....	69

---

---

Tabela 49. Koszt hospitalizacji związanej z koniecznością przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (PLN).....	69
Tabela 50. Koszt leczenia wymiotów (PLN).....	70
Tabela 51. Koszty leczenia w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	70
Tabela 52.  .....	71
Tabela 53.  .....	73
Tabela 54.  .....	76
Tabela 55.  .....	77
Tabela 56.  .....	79
Tabela 57.  .....	80
Tabela 58.  .....	82
Tabela 59. Rozkłady wykorzystane dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	91
 .....	92
Tabela 61. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	96
Tabela 62. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	107








---

---

Tabela 63. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	107
Tabela 64. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	110
Tabela 65. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	114
Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania larotrektytib vs komparator w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego – parametr ICUR .....	116
Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania larotrektytib vs komparator w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego – parametr cena progowa leku Vitrakvi® .....	117
Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania larotrektytib vs komparator w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego – parametr cena opakowania leku Vitrakvi® zgodna z art. 13.....	117

---

## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	21
Rysunek 2.  .....	27
 .....	29
Rysunek 4.  .....	35
Rysunek 5.  .....	93
Rysunek 6.  .....	94
Rysunek 7.  .....	97
Rysunek 8.  .....	98
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	108
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	115

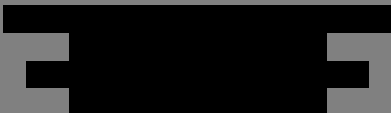

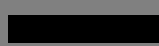

## 20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza kliniczna	[REDACTED] i in., <i>Vitrakvi® (larotrektytib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2021
Analiza problemu decyzyjnego	[REDACTED] i in., <i>Vitrakvi® (larotrektytib) w leczeniu guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2021
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
ChPL Accofil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil®
ChPL Aranesp®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp®
ChPL Binocrit®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®
ChPL Loperamid WZF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF®
ChPL Metronidazol Polpharma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metronidazol Polpharma®
ChPL NeoRecormon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego NeoRecormon®
ChPL Nexavar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar®
ChPL Setronon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Setronon®
ChPL Tecentriq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq®
ChPL Vancomycin-MIP®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vancomycin-MIP®
ChPL Ventolin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ventolin®
ChPL Vitrakvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vitrakvi®
Ciałkowska-Rysz 2018	Ciałkowska-Rysz A., <i>Kto i kiedy powinien być objęty opieką paliatywną?</i> Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, 2018
[REDACTED]	[REDACTED]
Dane refundacyjne NFZ (a)	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (luty 2021 r.)
Dane refundacyjne NFZ (b)	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Delea 2014	Delea T.E., Amdahl J., Nakhaipour H.R. i in., <i>Cost-effectiveness of pazopanib in advanced soft-tissue sarcoma in Canada</i> , Current Oncology, 2014;21(6):748-59
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7)
Doyle 2008	Doyle N., <i>Cancer survivorship: evolutionary concept analysis</i> , Journal of advanced nursing, 2008;62(4):499-509
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
ICER 2017	Institute for Clinical and Economic Review, <i>Ovarian Cancer</i> , 2017
Katalog grup JGP	Strona internetowa NFZ będąca katalogiem grup JGP: <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a>
Khan 2014	Khan K.A., Petrou S., Rivero-Arias O. I in., <i>Mapping EQ-5D Utility Scores from the PedsQL™ Generic Core Scales</i> , Pharmacoeconomics, 2014;32(7):693-706
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Leppert 2003	Leppert W., Łuczak J., <i>Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej</i> , Współczesna Onkologia 2003, 7(7): s. 504-527
[REDACTED]	[REDACTED]
LOXO-TRK	Badanie obejmujące badania: LOXO-TRK-14001, badanie NAVIGATE (LOXO-TRK-15002) oraz badanie SCOUT (LOXO-TRK-15003)
LOXO-TRK-14001	<i>A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Larotrectinib in Adults That May Treat Cancer</i> – <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122913">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122913</a>



Publikacja/Źródło danych	Referencje
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Medycyna praktyczna	Strona internetowa medycyny praktycznej: <a href="https://www.mp.pl/">https://www.mp.pl/</a>
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., Gavriel S. I in., <i>Health state utilities for non-small cell lung cancer</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 2008;6:84
NAVIGATE (LOXO-TRK-15002)	<i>A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors (NAVIGATE)</i> – <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576431">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576431</a>
NETTER-1	<i>A Study Comparing Treatment With 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours (NETTER-1)</i> – <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578239</a>
NICE 2020	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Larotrectinib for treating advanced solid tumours with TRK fusions</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
	
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Potemski 2013	Potemski P., Krzakowski M. (red.), <i>Leczenie wspomagające</i> , Polska Unia Onkologii: <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i>
Program lekowy leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych	Program lekowy „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych” (ICD-10 C43) regulowany załącznikiem B.59 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Program lekowy leczenia mięsaków tkanek miękkich	Program lekowy „Leczenie mięsaków tkanek miękkich” (ICD-10 C48, C49) regulowany załącznikiem B.8 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (ICD-10 C 34) regulowany załącznikiem B.6 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Program lekowy leczenia zaawansowanego raka jelita grubego	Program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (ICD-10 C 18 – C 20) regulowany załącznikiem B.4 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego</i> , 2014
PTOK 2015	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Nowotwory układu pokarmowego</i> , 2015
PTOK 2018	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <i>Rak piersi</i> , 2018
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filgrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
	
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych

Publikacja/Źródło danych	Referencje
SCOUT (LOXO-TRK-15003)	<i>A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children (SCOUT)</i> – <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637687">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637687</a>
Sprawozdanie NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2020 roku, <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-142020iv,6546.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-142020iv,6546.html</a>
Świerkot 2005	Świerkot J., Nowak B., Szechiński J., <i>Toczeń rumieniowaty układowy a infekcja wirusem HIV</i> , Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2005; 59: 433-440
Tablice trwania życia	Główny Urząd Statystyczny, <i>Trwanie życia w 2018 r.</i> , <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-,2,13.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-,2,13.html</a>
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
[REDACTED]	[REDACTED]
Waga i nadwaga Polaków	Raport <i>Waga i nadwaga Polaków</i> , ankieta z udziałem ankierów, wywiady bezpośrednie, wrzesień 2006
Walewski 2011	Walewski J., <i>Nowotwory układu chłonnego</i> , Warszawa 2011, 1-256
WHO	Strona internetowa Światowej Organizacji Zdrowia, dział dotyczący dawkowania substancji: <a href="https://www.whooc.no/atc_ddd_index/">https://www.whooc.no/atc_ddd_index/</a>
Wnioskowany program lekowy	Wnioskowany program lekowy, <i>Leczenie guzów litych, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)</i>
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
Wyszukiwarka leków	Strona internetowa będąca wyszukiwarką leków: <a href="https://indeks24.pl">https://indeks24.pl</a>
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późniejszymi aktualizacjami
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 stycznia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia – tekst ujednoczony wraz z późniejszymi aktualizacjami
Zarządzenie leczenie szpitalne (a)	Zarządzenie nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie leczenie szpitalne (b)	Zarządzenie nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
[REDACTED]	[REDACTED]