



IGNORANTIA NOCET

Rozlytrek[®] (entrektynib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 28.06.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 28 czerwca 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.20.2023.4.AS z dnia 7 czerwca 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 6 lutego 2023 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	18
3. Perspektywa	19
4. Technika analityczna.....	19
5. Modelowanie.....	21
5.1. Struktura modelu.....	21
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
5.3. Jakość życia w modelu Markowa	33
5.4. Horyzont czasowy w modelu	35
5.5. Dyskontowanie.....	37
6. Analiza kosztów.....	38
6.1. Koszt leków.....	39
6.1.1. Dawkowanie leków.....	39
6.1.2. Ceny leków	56
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	59
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	61
6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	65
6.3.1. Anemia.....	65

6.3.1. Biegunka	67
6.3.1. Neutropenia	67
6.3.2. Wzrost masy ciała	69
6.3.3. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.....	69
6.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	70
6.5. Koszty po progresji choroby	74
6.5.1. Koszt leczenia bólu	74
6.5.2. Koszt porady lekarskiej	75
6.5.3. Podsumowanie kosztów po progresji choroby	76
6.6. Koszt leczenia paliatywnego	76
6.7. Całkowity koszt różniący	76
7. Założenia i dane wejściowe	78
8. Wyniki analizy	89
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	89
8.1. Analiza CUR	91
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	93
9.1. Analiza wartości skrajnych	93
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	109
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	110
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	111
11. Walidacja modelu	115

11.1. Walidacja wewnętrzna.....	115
11.2. Walidacja konwergencji.....	118
11.3. Walidacja zewnętrzna	119
12. Ograniczenia i założenia	120
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	122
14. Dyskusja	124
15. Załączniki	126
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	126
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	126
15.1.2. Strategia wyszukiwania	127
15.1.3. Selekcja badań.....	127
15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	130
15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	130
15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	131
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	131
15.2.2. Strategia wyszukiwania	131
15.2.1. Selekcja badań.....	132
15.2.2. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	134
15.2.3. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	134

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	136
16. Spis tabel	139
17. Spis rysunków	143
18. Bibliografia.....	145

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
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
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> – krzywa opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
ENT	entrektyrib
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
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
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
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MASC	ang. <i>mammary analogue secretory carcinoma</i> - rak wydzielniczy analogu sutka
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NBP	Narodowy Bank Polski
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 kinase receptor</i> – receptor kinazy tyrozynowej dla neurotrofin
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchnia ciała
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PPS	ang. <i>post progression survival</i> – czas przeżycia po progresji choroby
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> – względna intensywność dawki
TRK	ang. <i>tyrosine kinase receptor</i> – receptor kinazy tyrozynowej
TTOT	ang. <i>time to off treatment</i> – czas do zakończenia leczenia
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce entrektynibu (Rozlytrek®) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK) od 12 r.ż.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Są to chorzy, u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie mogłaby skutkować ciężką chorobą. Dodatkowo, rozpatrywana populacja docelowa obejmuje wyłącznie chorych, dla których nie istnieją zadowalające opcje terapeutyczne. W tej populacji chorych, z założenia brakuje więc zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie nie jest ukierunkowane na obecność fuzji NTRK i nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi. Entrektynib jest terapią dedykowaną chorym z guzami litymi z obecnością fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Stosowanie entrektynibu ma na celu wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu 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 istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie entrektynib porównano z komparatorem zbiorczym (BSC, rozumiane jako zbiór opcji terapeutycznych zastosowanych jako ostatnie przed rozpoczęciem terapii entrektynibem, stanowiących aktualną praktykę kliniczną w Polsce) wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*.

Do oceny opłacalności stosowania entrektynibu względem komparatora zbiorczego 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 klinicznych, przy pomocy których 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.

Lek Rozlytrek® jest jednym z pierwszych w swojej klasie, wysoce selektywnym inhibitorem TRK, który cechuje się wysoką skutecznością w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, po wcześniejszej standardowej terapii lub jako terapia początkowa, gdy nie ma dostępnych satysfakcjonujących opcji leczenia. Ze względu na rzadkie występowanie nowotworów z fuzją NTRK, zróżnicowanie histologiczne nowotworów, brak aktualnie dostępnych skutecznych terapii dedykowanych chorym w analizowanym wskazaniu uznano, że przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego dla leku Rozlytrek® w porównaniu z aktywnymi komparatorami nie jest możliwe. Uwzględniając liczną grupę typów nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, nie jest możliwym przeprowadzenie dla wszystkich tych typów nowotworów jednego zbiorczego badania randomizowanego (względny metodyczne), nie jest również możliwe przeprowadzenie badań randomizowanych dla poszczególnych typów nowotworów (ultra-rzadkie wskazania, brak alternatywnych terapii).

Choroby sieroce, do których należą rzadkie nowotwory z fuzją NTRK, stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne, gdyż w ramach standardowego projektu badania, jakim jest badanie randomizowane, trudno włączyć zadowalającą liczbę chorych, która pozwalałaby na osiągnięcie mocy statystycznej, a jednocześnie czas trwania takiego badania nie byłby długi (proces kwalifikacji odpowiedniej liczby chorych do takiego badania byłby czasochłonny). Akceptowalnym rozwiązaniem w takich sytuacjach jest zaprojektowanie badania koszykowego, które pozwalają na włączenie chorych z guzami o określonym profilu

genetycznym, zamiast o konkretnej histologii. Takie działanie pozwala na określenie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji eksperymentalnej oraz umożliwi szybszą rejestrację i dostęp do terapii dla potrzebujących chorych. Koszykowe, jednoramienne, badania kliniczne są uznawane zarówno przez klinicystów, jak i organy regulacyjne (w tym EMA¹ i FDA²).

Dodatkowo, w momencie realizacji programu badawczego dla entrektyntibu nie było żadnych zarejestrowanych terapii celowanych dla chorych z guzami litymi z fuzjami genów NTRK, co oznacza, że nie istniał wspólny komparator, który można by zastosować w badaniu porównawczym dla wszystkich typów nowotworów łącznie. Jest to dodatkowy argument za brakiem możliwości przeprowadzenia badania porównawczego. Ze względu na różnorodność standardów leczenia podstawowych chorób onkologicznych nie ma bowiem możliwości zdefiniowania jednorodnego ramienia kontrolnego (zwłaszcza w przypadku chorych nawrotowych i opornych, którzy stanowią zdecydowaną większość populacji docelowej).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model podzielonego przeżycia. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty po progresji choroby, koszty leczenia paliatywnego. [REDACTED]

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

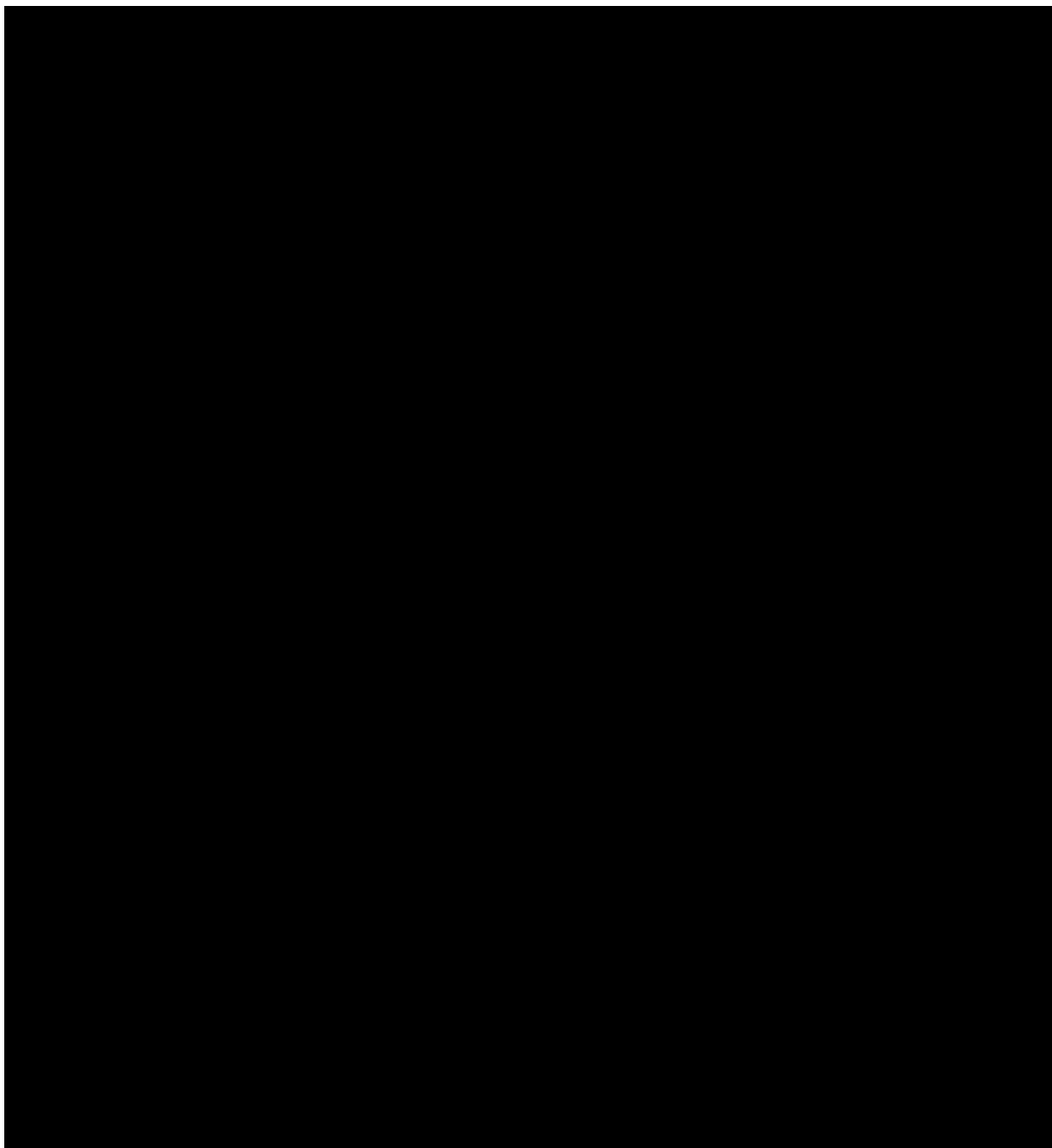
W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

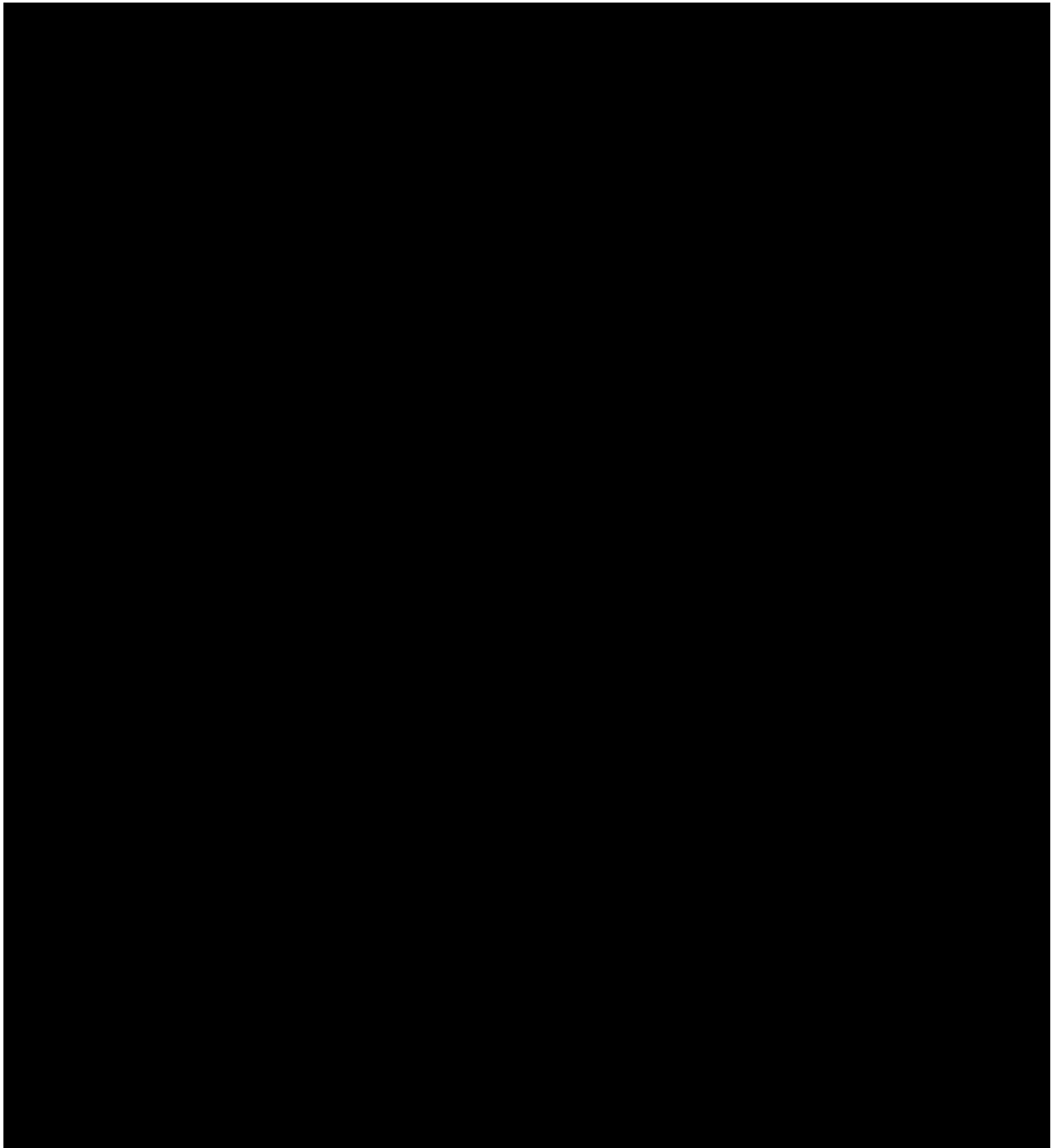
¹ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA

² ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) – entrektynib vs komparator zbiorczy





[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowanie entrektynibu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Rozlytrek®, wagę problemu zdrowotnego, niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną chorych, udowodnioną skuteczność leczenia produktem [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie entrektynibu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji 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 entrektynibu (Rozlytrek®) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK).

Zgodnie z tradycyjnym podejściem w onkologii sposób leczenia poszczególnych guzów litych zależy od ich rodzaju. Obecnie w niektórych wskazaniach zaczęto stosować terapie celowane, których wybór jest uzależniony od oceny genetycznej, a nie tylko od umiejscowienia guza. W przypadku guzów spowodowanych fuzją genów NTRK takie podejście do terapii jest właściwe w związku z faktem, iż dotyczą one różnego rodzaju guzów litych, między innymi raka płuc, przewodu pokarmowego, tarczycy, mięsaków, raka piersi czy też raka jelita grubego. Aby możliwe było porównanie entrektynibu z obecną praktyką kliniczną, konieczne było uwzględnienie w ramieniu komparatora uśrednionego wyniku kosztowego uzyskanego dla poszczególnych lokacji nowotworu, gdzie wagi stanowiły odsetki chorych z poszczególnymi typami nowotworów w badaniu klinicznym dla entrektynibu. W związku z brakiem badań bezpośrednich porównujących entrektynib z odpowiednim komparatorem, tj. BSC definiowanym jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych, w niniejszym raporcie wykorzystano wyniki analizy wewnątrzgrupowej. Analiza ta oparta została o dane uzyskane w badaniu klinicznym *STARTRK-2*, które porównano z retrospektywnie zebranymi wynikami uzyskanymi w trakcie leczenia ostatnią linią terapii poprzedzającą rozpoczęcie stosowania entrektynibu. W modelowaniu, w ramieniu komparatora przyjęto konserwatywnie skuteczność na podstawie danych dla ostatniej linii leczenia przed rozpoczęciem terapii ENT (uwzględniono, iż krzywa PFS pokrywa się z krzywą TTD (ang. *time to discontinuation*)).

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

Populacja:

- chorzy z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin od 12 r.ż.

Interwencja:

- entrektynib (ENT).
-

Komparator:

- komparator zbiorczy tj. BSC definiowane jako zbiór interwencji stosowanych na ostatnich liniach leczenia guzów litych.

W poniższej tabeli zaprezentowano komparatory uwzględnione dla każdego ze wskazań występujących w ramach badania klinicznego dla entrektynibu (nazywane łącznie jako komparator zbiorczy - BSC).

Tabela 1.
Komparatory w zależności od wskazania (lokalizacji guza)

Umiejscowienie guza	Komparator
Mięsak kości	<ul style="list-style-type: none"> • cyklofosamid; • winkrystyna; • ifosfamid; • etopozyd; • doksorubicyna
Mięsak GIST	<ul style="list-style-type: none"> • regorafenib; • sorafenib
Mięsaki inne niż GIST	<ul style="list-style-type: none"> • trabectedyna; • pazopanib
Rak płuca	<ul style="list-style-type: none"> • atezolizumab; • niwolumab; • nintedanib+docetaksel; • docetaksel; • pemetreksed
Rak wydzielniczy analogu sutka (MASC)	<ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna + winorelbina; • cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosamid; • karboplatyna + paklitaksel
Rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> • winorelbina, • gemcytabina, • docetaksel, • paklitaksel, • doksorubicyna, • epirubicyna; • kapecytabina.
Rak tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> • sorafenib; • wandetanib
Rak jelita grubego	<ul style="list-style-type: none"> • triflurydyna z typiracylem.
Guzy OUN	<ul style="list-style-type: none"> • temozolomid (u dzieci); • deksametazon

Umiejscowienie guza	Komparator
Rak neuroendokryny	<ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus; • sunitynib; • lanreotyd; • oktreatyd; • temozolomid ± kapecytabina
Nowotwory głowy i szyi	<ul style="list-style-type: none"> • niwolumab; • pembrolizumab w monoterapii; • pembrolizumab w skojarzeniu z pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i fluorouracylem
Rak trzustki	<ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina; • kapecytabina; • FOLFIRINOX (fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan + oksaliplatyna); • nab-paklitaksel + gemcytabina ± cisplatyna; • oksaliplatyna + fluorouracyl ± leukoworyna; • fluorouracyl + leukoworyna + irynotekan
Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	<ul style="list-style-type: none"> • fluorouracyl
Pozostałe typy nowotworów (przewodu pokarmowego: żołądka, jelita cienkiego, przełyku, wątroby; ginekologiczne: jajnika, endometrium; dróg żółciowych, nerwiak zarodkowy, rak nadnercza, nowotwory męskich narządów płciowych: prącia, gruczołu krokowego; czerniak u dzieci)	<p>Uwaga: W wycenie kosztowej komparatorów przyjęto średnią z oszacowanych kosztów dla wskazanych powyżej typów nowotworów</p>

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 guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin [Analiza kliniczna].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania dla entrektynibu względem komparatora stosowanego w Polsce w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji 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 podzielonego przeżycia zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

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

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

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane 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 różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorami oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatorów 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 58 642 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie 175 926 PLN.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania entrektynibu względem komparatora zbiorczego w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model podzielonego przeżycia. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu, w którym przebieg choroby podzielony jest na rozłączne stany, w których chory przebywa z prawdopodobieństwem proporcjonalnym do wyznaczonego obszaru pod krzywą przeżycia (OS) i krzywą przeżycia wolnego od progresji (PFS).

5.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]³).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 365.

W modelu uwzględniono trzy stany:

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

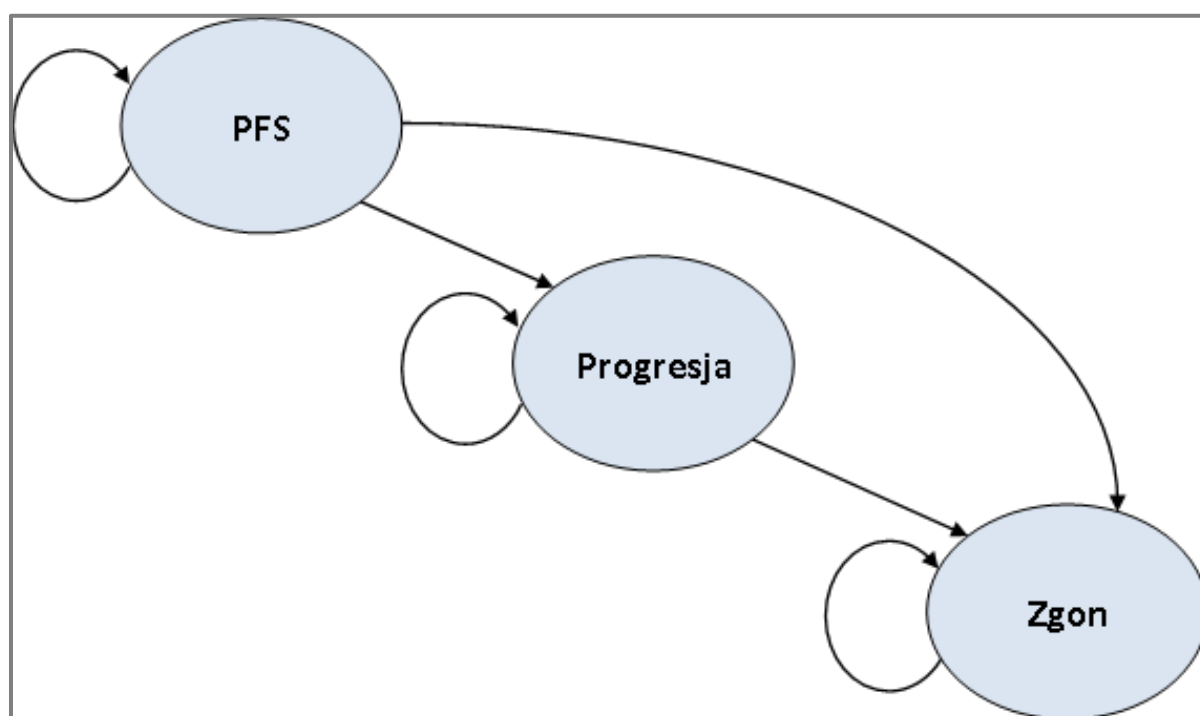
Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach tygodniowych w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym

³ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

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 otrzymuje leczenie paliatywne i pozostaje w tym stanie do 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 analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.

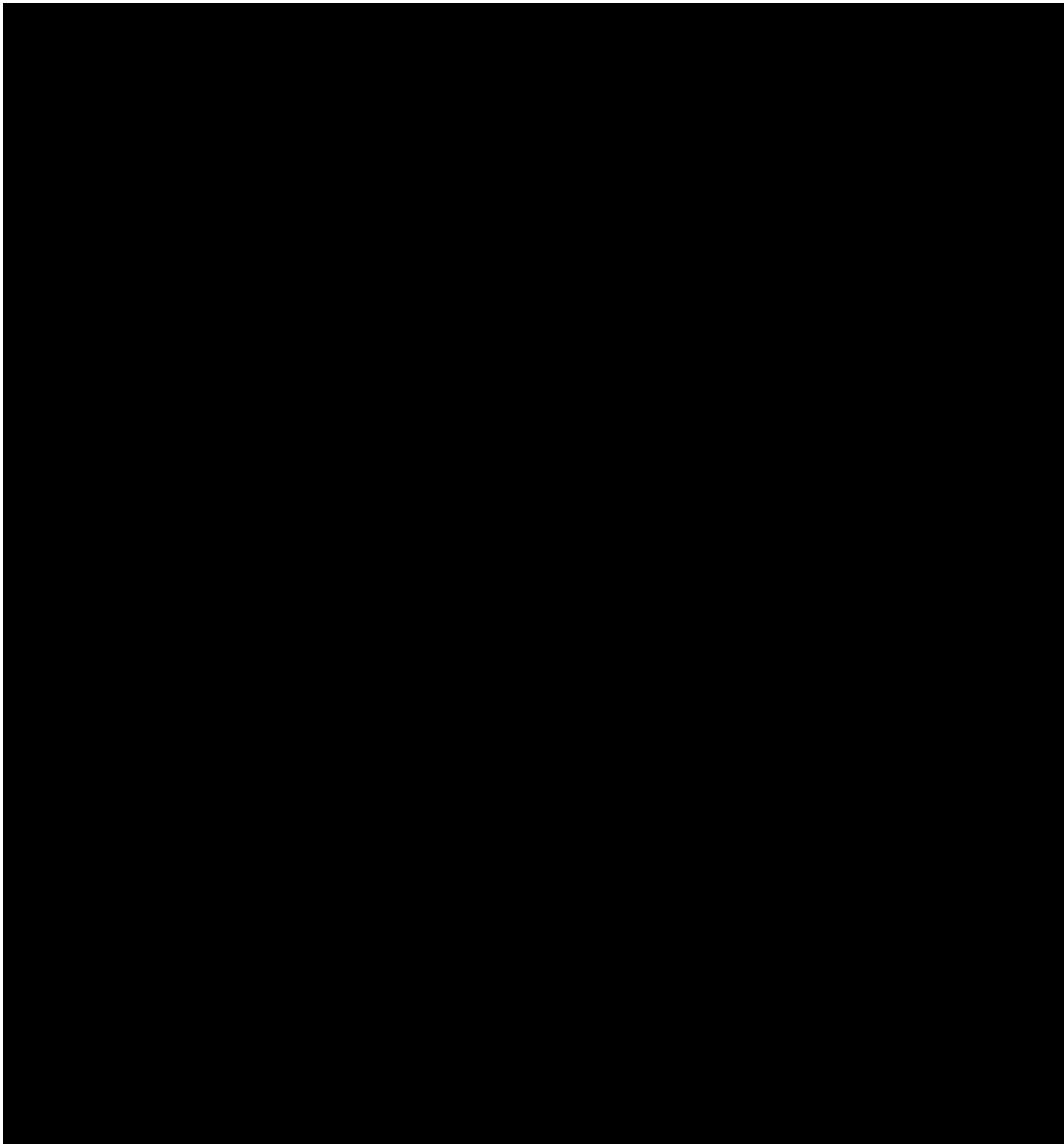
Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

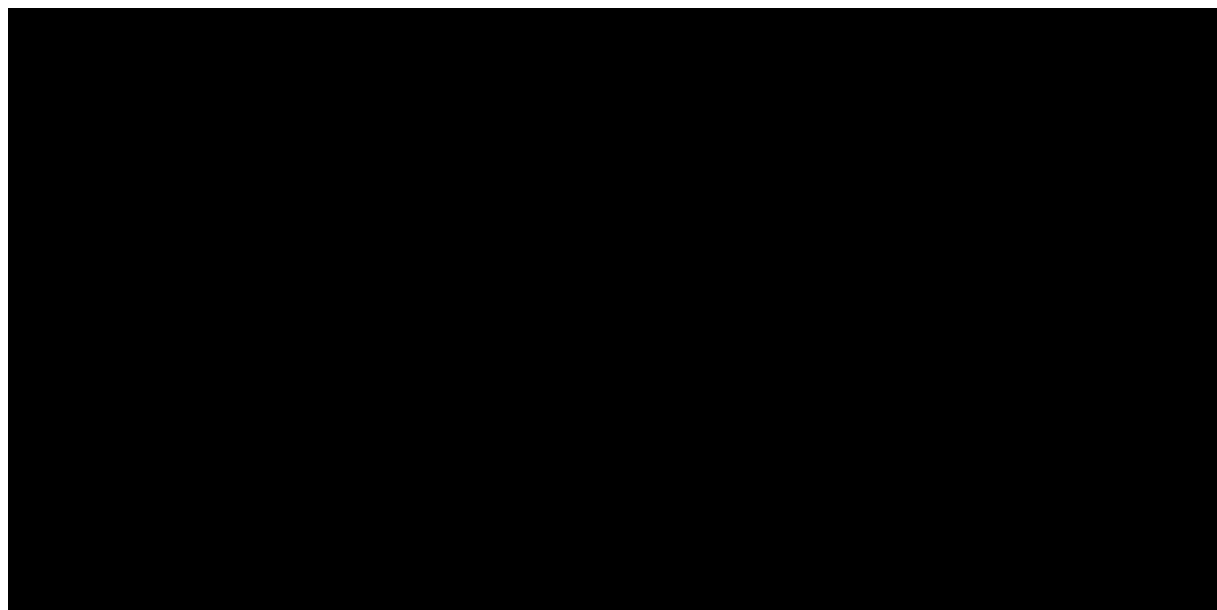
W ramieniu technologii wnioskowanej do modelowania wykorzystano dane dotyczące skuteczności z badań klinicznych dla entrektynibu: *ALKA*, *STARTRK-1* oraz *STARTRK-2*.

[Redacted content]

Liczba chorych z badania z podziałem na umiejscowienie guza (wskazanie) prezentuje poniższa tabela (Tabela 2).

Tabela 2.
Liczba chorych w badaniach dla entrektynibu z podziałem na typ nowotworu





Proces wyboru komparatorów dla entrektynibu przebiegał wieloetapowo. W pierwszej kolejności przeanalizowano opcje terapeutyczne opisane w wytycznych postępowania klinicznego dla poszczególnych wskazań. Dokonano również analizy *Wykazu leków refundowanych* ze szczególnym uwzględnieniem zapisów programów lekowych dla analizowanych rodzajów guzów litych. W ramach analizy ekonomicznej uwzględnione zostały wyłącznie finansowane komparatory. Komparatory uwzględnione w analizie ekonomicznej dla każdego ze wskazań przedstawiono w Tabeli 1.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu w ramieniu entrektynibu zostały określone przy pomocy zastosowania funkcji parametrycznych dopasowanych do danych Kaplana-Meiera (KM). Wykorzystanie takich funkcji wymaga oszacowania jej nieznanymi parametrów. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych empirycznych przy użyciu kryterium informacyjnego Akaike Information Criterion (AIC) oraz Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC). Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Wykładniczą, Weibull, Logarytmiczno-logistyczną oraz Logarytmiczno-normalną.

PFS

Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta (otrzymującego leczenie przy pomocy entrektynibu) w stanie PFS oparto o krzywe KM dla PFS. Krzywa KM przeżycia wolnego od progresji choroby pochodziła ze zintegrowanej analizy badań ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2. Następnie do krzywej KM zostały dopasowane funkcje parametryczne.

Testowano dopasowanie następujących rozkładów: wykładniczego, Weibulla, logarytmiczno-normalnego i logarytmiczno-logistycznego. Za pomocą najlepiej dopasowanego rozkładu dokonano ekstrapolacji krzywej PFS na horyzont uwzględniony w niniejszej analizie.

Dopasowanie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa przeprowadzono w dwóch etapach. W pierwszym etapie wyznaczono wstępne wartości parametrów oraz odchylenie standardowe reszt dla rozpatrywanych rozkładów. W tym celu przekształcono funkcje przeżycia, tak by otrzymać zależność liniową, a następnie oszacowano parametry przy pomocy metody najmniejszych kwadratów. W drugim etapie wyznaczono właściwe wartości parametrów rozpatrywanych rozkładów przy pomocy metody największej wiarygodności. Do znalezienia parametrów maksymalizujących logarytm wiarygodności wykorzystano dostępną w programie Excel 365 funkcję Solver. Jako dane wejściowe dla funkcji Solver posłużyły wartości parametrów i odchylenie standardowe reszt wyznaczone w pierwszym etapie. W celu wyboru najlepszego modelu zastosowano kryterium informacyjne Akaike (AIC), dane wzorem:

$$AIC = -2 * \ln(\text{wartość funkcji wiarygodności}) + 2 * \text{liczba parametrów modelu}$$

oraz Bayesowskie kryterium informacyjnego (BIC), dane wzorem:

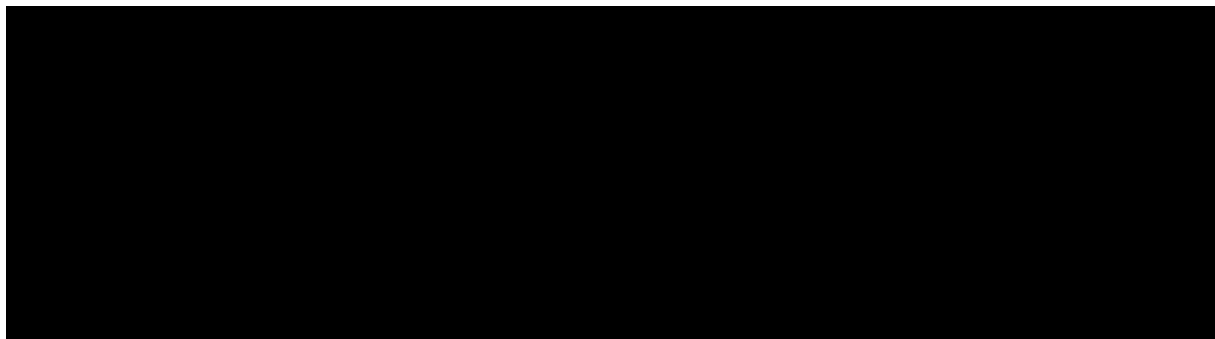
$$BIC = -2 * \ln(\text{wartość funkcji wiarygodności}) + \text{liczba parametrów modelu} * \ln(\text{liczba obserwacji})$$

Oszacowania parametrów oraz wartości AIC i BIC przedstawia poniższa tabela.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zgodności AIC i BIC dla funkcji parametrycznych wykorzystanych do modelowania PFS. Im niższe wartości AIC oraz BIC, tym lepsze dopasowanie modelu do danych empirycznych. [REDACTED]

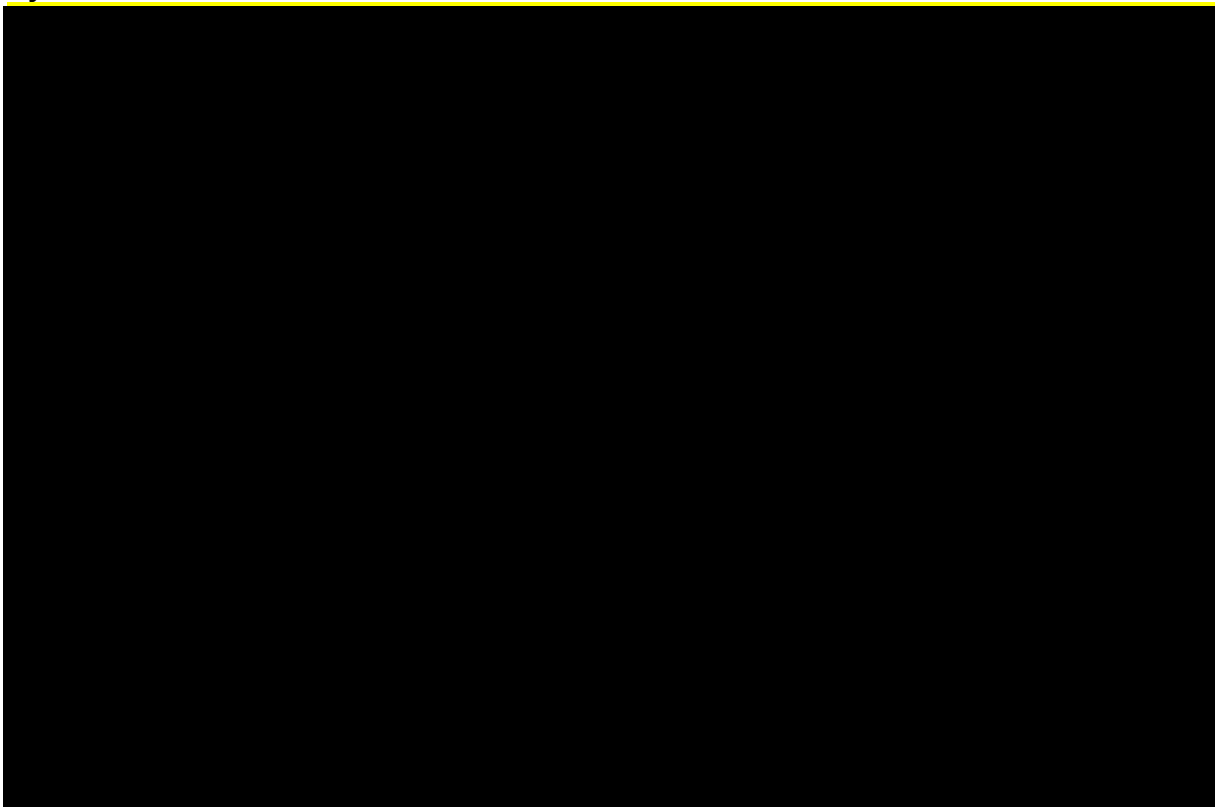
[REDACTED TABLE]

Tabela 3.
Parametry rozkładów oraz wartość kryterium AIC oraz BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych PFS



Na wykresie poniżej zestawiono dopasowywane krzywe do danych KM.

Rysunek 2.



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 badań klinicznych dla entrektynibu: *ALKA*, *STARTRK-1* oraz *STARTRK-2*.

Do krzywej KM dla przeżycia całkowitego zostały dopasowane funkcje parametryczne.

[REDACTED]. Za pomocą najlepiej dopasowanego rozkładu dokonano ekstrapolacji krzywej OS na horyzont uwzględniony w niniejszej analizie.

Dopasowanie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa przeprowadzono w dwóch etapach (podobnie jak dla krzywej PFS). W pierwszym etapie wyznaczono wstępne wartości parametrów oraz odchylenie standardowe reszt dla rozpatrywanych rozkładów. W tym celu przekształcono funkcje przeżycia, tak by otrzymać zależność liniową, a następnie oszacowano parametry przy pomocy metody najmniejszych kwadratów. W drugim etapie wyznaczono właściwe wartości parametrów rozpatrywanych rozkładów przy pomocy metody największej wiarygodności. Do znalezienia parametrów maksymalizujących logarytm wiarygodności wykorzystano dostępną w programie Excel 365 funkcję Solver. Jako dane wejściowe dla funkcji Solver posłużyły wartości parametrów i odchylenie standardowe reszt wyznaczone w pierwszym etapie. W celu wyboru najlepszego modelu zastosowano kryterium informacyjne Akaike (AIC), dane wzorem:

$$AIC = -2 * \ln(\text{wartość funkcji wiarygodności}) + 2 * \text{liczba parametrów modelu}$$

oraz Bayesowskie kryterium informacyjnego (BIC), dane wzorem:

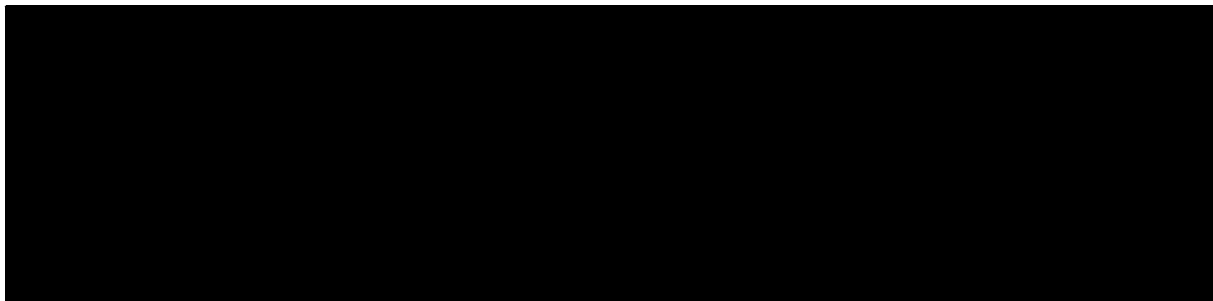
$$BIC = -2 * \ln(\text{wartość funkcji wiarygodności}) + \text{liczba parametrów modelu} * \ln(\text{liczba obserwacji})$$

Oszacowania parametrów oraz wartości AIC i BIC przedstawia poniższa tabela.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zgodności AIC i BIC dla funkcji parametrycznych wykorzystanych do modelowania OS. Im niższe wartości AIC, tym lepsze dopasowanie modelu do danych empirycznych. [REDACTED]

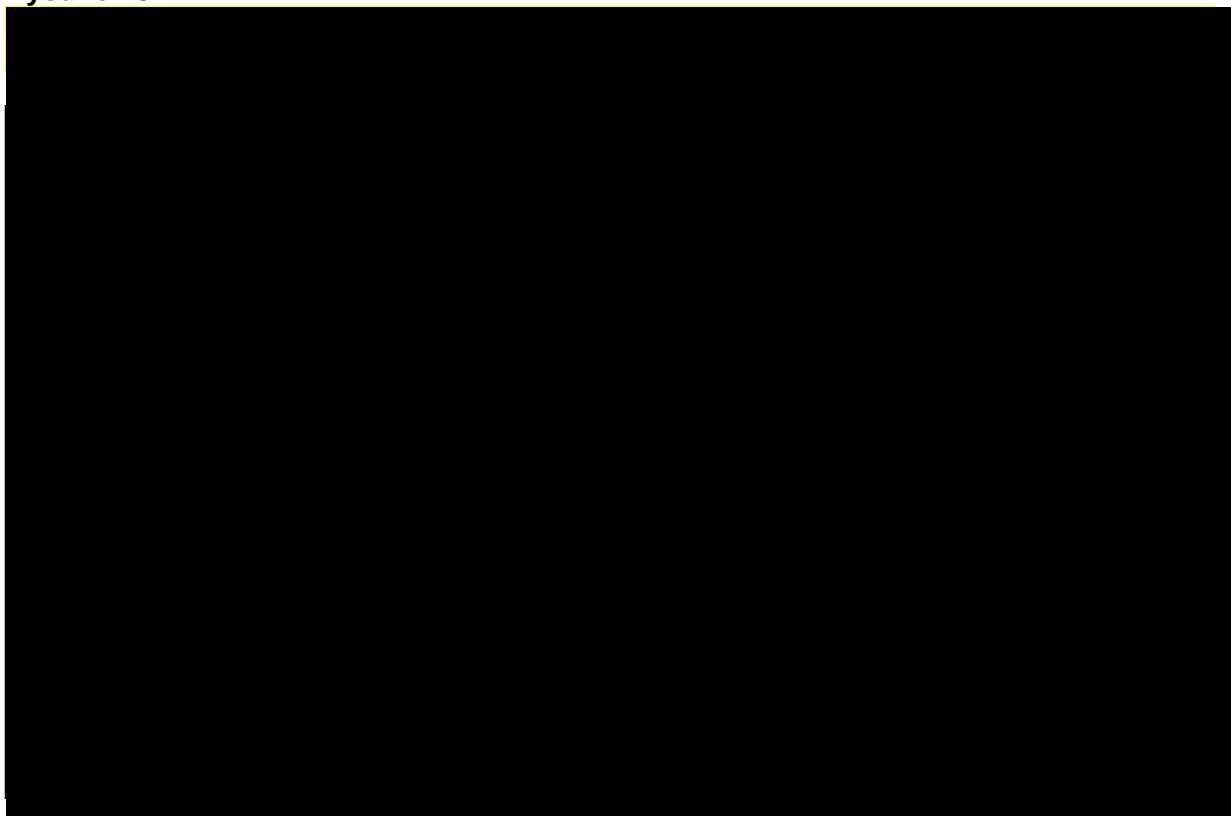
[REDACTED TABLE]

Tabela 4.
Parametry rozkładów oraz wartość kryterium AIC i BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych OS



Na wykresie poniżej zestawiono dopasowywane krzywe do danych KM.

Rysunek 3.



TTOT


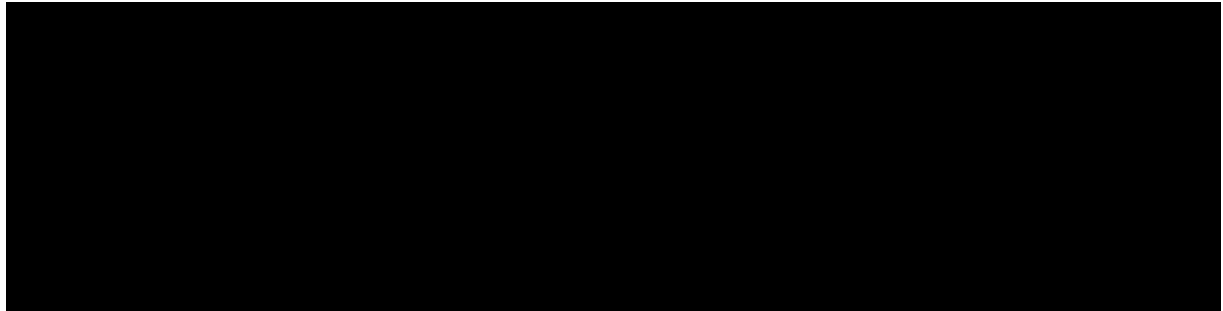
W analizie czas przyjmowania terapii entrektynibem oparto o krzywe TTOT (ang. *time to off treatment*). Krzywa czasu leczenia w ramieniu entrektynibu pochodziła ze zintegrowanej analizy badań *ALKA-372-001*, *STARTRK-1*, *STARTRK-2*. Następnie do krzywej KM zostały dopasowane funkcje 

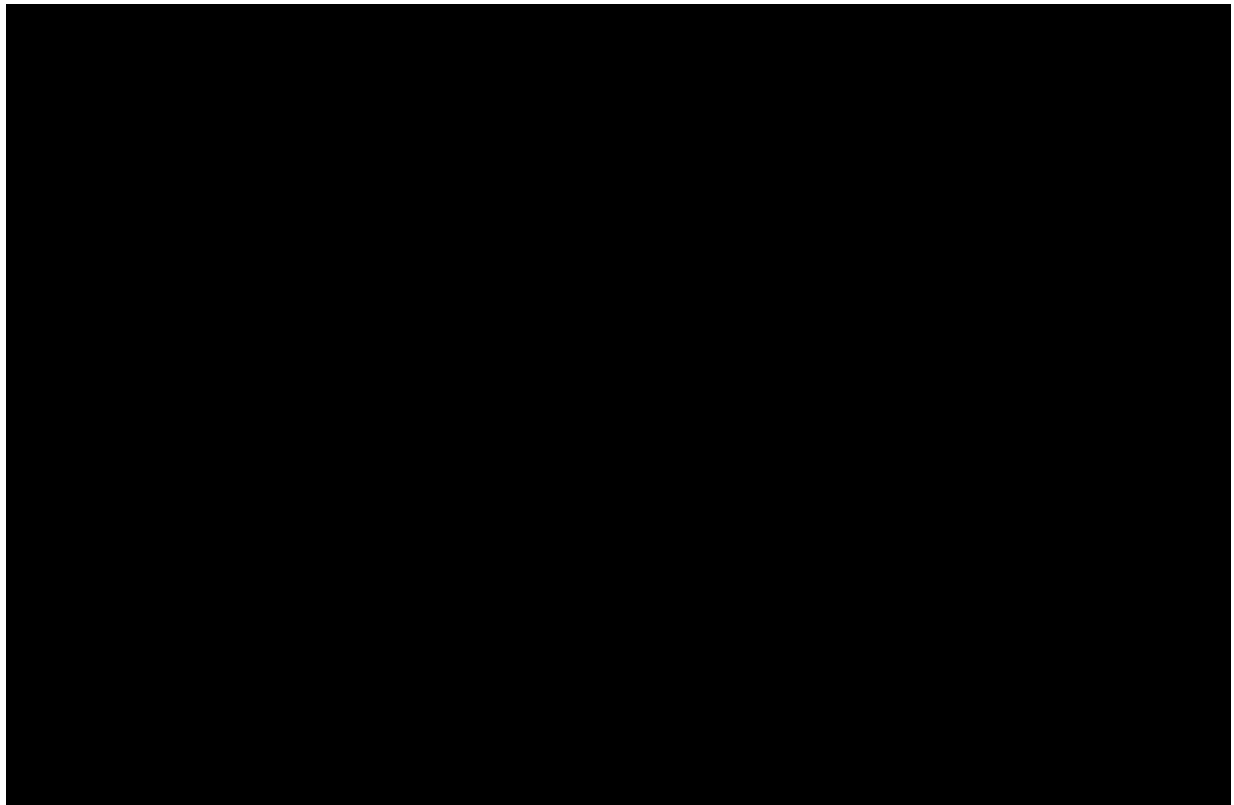


Tabela 5.
Parametry rozkładów oraz wartość kryterium AIC dla dopasowania poszczególnych krzywych TTOT



Na wykresie poniżej zestawiono dopasowywane krzywe do danych KM.

4.



PROG

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PROG równe jest prawdopodobieństwu przeżycia całkowitego pomniejszonemu o prawdopodobieństwo pozostawania chorego w stanie wolnym od progresji choroby.

PFS KOMPARATOR

Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta w stanie PFS zostało obliczone w programie Excel 365, na podstawie danych odczytanych z wykresu KM dla TTD dla terapii stosowanych przed entrektynibem (konserwatywne założenie) za pomocą programu *Engauge*. W analizie uwzględniono krzywą Kaplana-Meiera dla TTD przyjmując, iż jest ona zbieżna z krzywą PFS dla komparatora. Następnie do danych KM dopasowano parametryczny rozkład prawdopodobieństwa. Testowano dopasowanie następujących rozkładów: wykładniczego, Weibulla, logarytmiczno-normalnego i logarytmiczno-logistycznego. Za pomocą najlepiej dopasowanego rozkładu dokonano ekstrapolacji krzywej PFS na horyzont uwzględniony w niniejszej analizie.

Dopasowanie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa przeprowadzono w dwóch etapach (podobnie jak dla krzywych OS, PFS oraz TTOT w ramieniu interwencji). W pierwszym etapie wyznaczono wstępne wartości parametrów oraz odchylenie standardowe reszt dla rozpatrywanych rozkładów. W tym celu przekształcono funkcje przeżycia, tak by otrzymać zależność liniową, a następnie oszacowano parametry przy pomocy metody najmniejszych kwadratów. W drugim etapie wyznaczono właściwe wartości parametrów rozpatrywanych rozkładów przy pomocy metody największej wiarygodności. Do znalezienia parametrów maksymalizujących logarytm wiarygodności wykorzystano dostępną w programie Excel 365 funkcję Solver. Jako dane wejściowe dla funkcji Solver posłużyły wartości parametrów i odchylenie standardowe reszt wyznaczone w pierwszym etapie. W celu wyboru najlepszego modelu zastosowano kryterium informacyjne Akaike (AIC), dane wzorem:

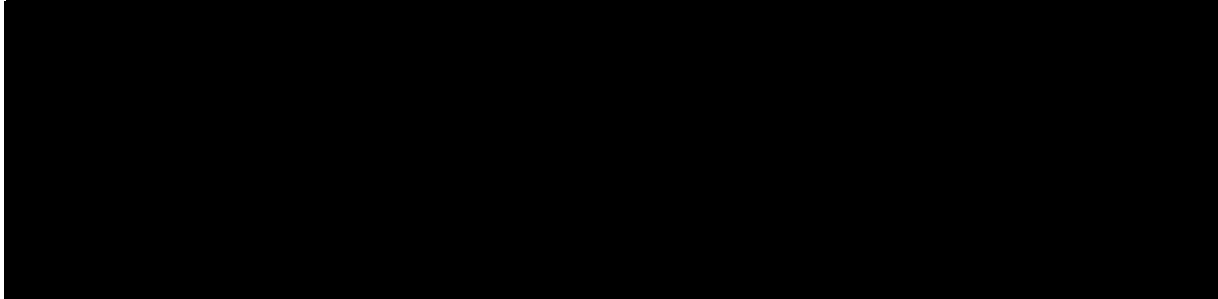
$$AIC = -2 * \ln(\text{wartość funkcji wiarygodności}) + 2 * \text{liczba parametrów modelu}$$

oraz Bayesowskie kryterium informacyjnego (BIC), dane wzorem:

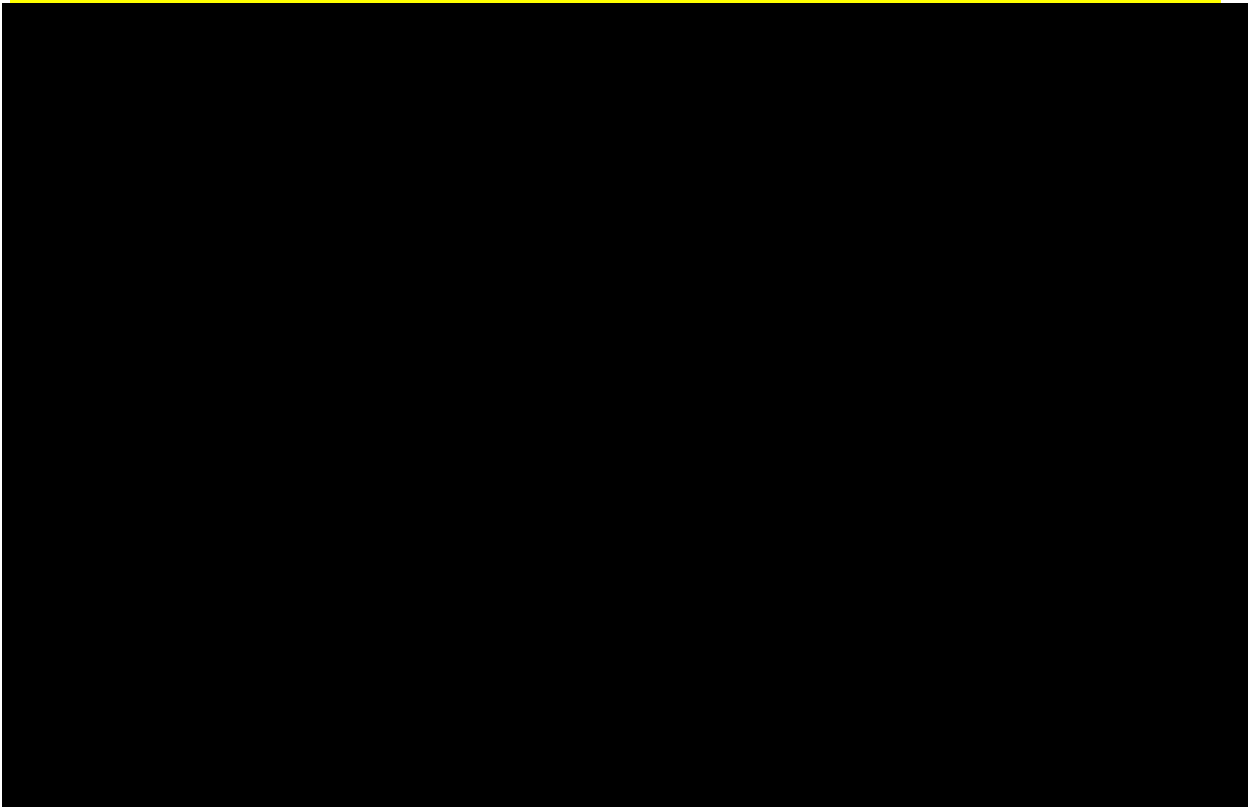
$$BIC = -2 * \ln(\text{wartość funkcji wiarygodności}) + \text{liczba parametrów modelu} \\ * \ln(\text{liczba obserwacji})$$

Oszacowania parametrów oraz wartości AIC i BIC przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6.
Parametry rozkładów oraz wartość kryterium AIC dla dopasowania poszczególnych krzywych PFS dla komparatora



Rysunek 5.

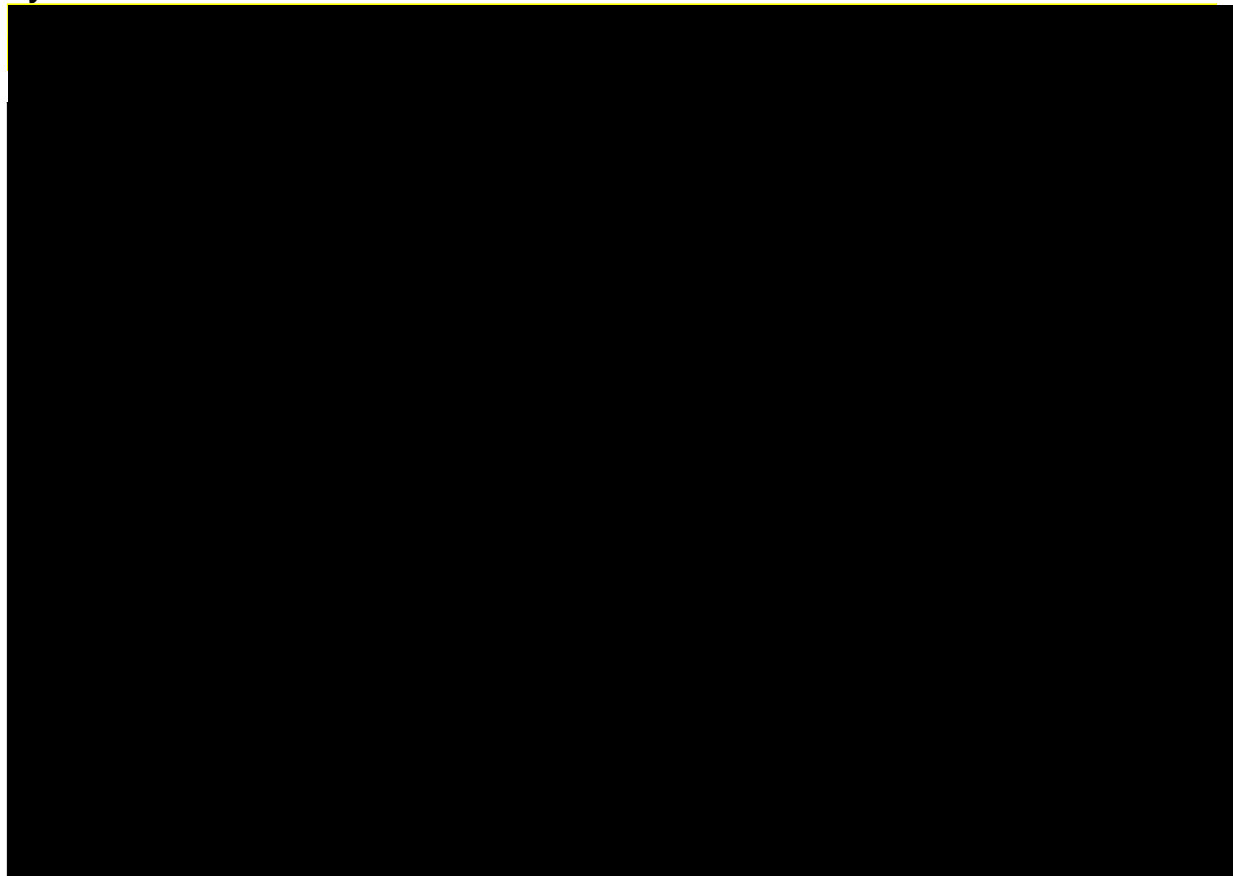


OS KOMPparator

Z uwagi na brak danych dla OS w ramieniu komparatora, w wariacie podstawowym analizy, krzywą przeżycia całkowitego modelowano przy uwzględnieniu proporcji pomiędzy OS i PFS analogicznej, jak w przypadku wnioskowanej technologii medycznej.

Na poniższym wykresie zestawiono dopasowane krzywe uwzględnione w wariancie podstawowym analizy dla wnioskowanej interwencji i komparatora, w horyzoncie uwzględnionym w analizie.

Rysunek 6.



5.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu podzielonego przeżycia wskazano w rozdziale 5.1. 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.

Z uwagi na fakt, iż wykonanym przeglądem systematycznym badań do oceny jakości życia chorych nie odnaleziono badań, które posłużyły by do uwzględnienia w stanach rozpatrywanych w niniejszej analizie, wyszukiwano dodatkowo publikacji oceniających jakość życia w poszczególnych nowotworach m.in. w raku płuca, MASC, mięsakiach, raku piersi, tarczycy, jelita grubego, trzustki i guzach neuroendokrynych.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w ramieniu entrektynibu określono na podstawie analizy zbiorczej badań *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, *ALKA*, zaś w ramieniu komparatora na podstawie publikacji *Färkkilä 2013*, *Noel 2015*, *Fordham 2015*, *Chouaid 2013*, *Romanus 2012*, *Reichardt 2012*, *Meng 2017*, *Shiroiwa 2017*, *Pickard 2016*. 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. Wartości użyteczności z analizy podstawowej dla poszczególnych wskazań uwzględnionych w ramieniu komparatora zbiorczego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7.
Wartości użyteczności dla poszczególnych wskazań uwzględnionych w ramach komparatora zbiorczego przed progresją (PFS) oraz po progresji choroby (PPS)

Wskazanie	Użyteczność w stanie PFS	Użyteczność w stanie PPS	Źródło
Mięsaki	0,690	0,560	<i>Reichardt 2012</i>
Rak płuca	0,710	0,670	<i>Chouaid 2013</i>
MASC	0,830	0,620	<i>Noel 2015</i>
Rak piersi wydzielniczy	0,812	0,772	<i>Shiroiwa 2017</i>
Rak tarczycy	0,870	0,520	<i>Fordham 2015</i>
Rak jelita grubego	0,835	0,820	<i>Färkkilä 2013</i>
Guzy neuroendokryne	0,776	0,726	<i>Meng 2017</i>
Rak trzustki	0,810	0,730	<i>Romanus 2012</i>
Pozostałe typy nowotworów	0,780	0,636*	<i>Pickard 2016</i>

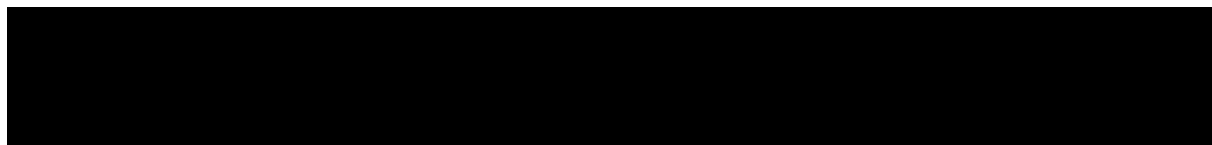
Wskazanie	Użyteczność w stanie PFS	Użyteczność w stanie PPS	Źródło
Wartość jakości życia uwzględniona w modelu	0,77	0,64	Założenie na podstawie dostępnych publikacji, ważone udziałem każdego typu nowotworu z analizy zbiorczej badań klinicznych

*przyjęto średnią z wartości użyteczności dla pozostałych wskazań

W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności w ramieniu komparatora zbiorczego (Tabela 34).

Przyjęcie w ramach analizy podstawowej w ramieniu interwencji wnioskowanej użyteczności z analizy zbiorczej *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, *ALKA* wynika z faktu, iż było to jedyne badanie dla entrektynibu, w którym oceniano jakość życia chorych. W żadnym z badań dotyczących entrektynibu nie oceniano jakości życia chorych po progresji, w związku z czym założono, że użyteczność chorych po progresji będzie analogiczna jak w przypadku komparatora zbiorczego BSC – przyjęto średnią ważoną z użyteczności dla poszczególnych wskazań. Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnione w ramieniu interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Wartości użyteczności w ramieniu ENT



*przyjęto średnią ważoną z wartości użyteczności dla poszczególnych wskazań w ramieniu komparatora

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Podsumowanie wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 34.).

5.4. Horyzont czasowy w modelu

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

ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

Wobec powyższego przyjęcie 30-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie 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 *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

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

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

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

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

5.5. 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.

6. 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;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty po progresji choroby;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty leczenia działań 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 9.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 9.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

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

Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji, danych refundacyjnych NFZ, danych przetargowych – regorafenib, Medycyny praktycznej*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, programy lekowe, chemioterapia, opieka paliatywna i hospicyjna, ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

ENTREKTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rozlytrek®* określono, że w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin entrektytib podawany jest doustnie w dawce wynoszącej 600,00 mg raz na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej przyjęto dzienną dawkę wynoszącą 600 mg,

Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 7. (Tabela 34.).

KOMPARATOR ZBIORCZY

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie substancji stosowanych w ramieniu komparatora zbiorczego.

Tabela 10.

Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu komparatora zbiorczego

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
Mięśniaki kości	Cyklofosfamid (Endoxan®)	Dawkowanie zalecane w monoterapii chorób nowotworowych u dorosłych i u dzieci: leczenie długotrwałe: 120–240 mg/m ² powierzchni ciała na dobę leczenie przerywane: 400–600 mg/m ² powierzchni ciała na dobę, co 2–5 dni leczenie przerywane z zastosowaniem dużych dawek: 800–1600 mg/m ² powierzchni ciała (możliwe też dawki większe np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) co 3–4 tygodni.	ChPL Endoxan®	1,00	323,82
	Winkrystyna (Vincristine Teva®)	Przy stosowaniu monoterapii, kolejne dawki powinny być podawane w odstępach tygodniowych. W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu. Zwykle stosowana dawka dla chorych dorosłych wynosi 1,4 mg/m ² (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień. Dzieci mogą tolerować większe dawki: 1,5-2,0 mg/m ² raz na tydzień. Dla dzieci o masie ciała do 10 kg, zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg raz na tydzień.	ChPL Vincristine Teva®	7,00	2,00
	Ifosfamid (Holoxan®)	W monoterapii dorosłych, najczęściej stosowany schemat leczenia oparty jest na dawkach frakcjonowanych: Holoxan jest podawany dożylnie w dawkach podzielonych wynoszących 1,2-2,4 g/m ² powierzchni ciała (30 do 60 mg/kg masy ciała) na dobę przez 5 kolejnych dni. Całkowita dawka podana w całym cyklu wynosi 6 – 12 g/m ² powierzchni ciała (150 do 300 mg/kg masy ciała). Czas wlewu: od około 30 do 120 min, w zależności od objętości podawanego roztworu. Cykle leczenia można powtarzać, co 3-4 tygodnie.	ChPL Holoxan®	21,00	16,19
	Etopozyd (np. Etoposid-Ebewe®)	Zalecane dla dorosłych chorych dawki to 50 do 100 mg/m ² pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m ² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby.	ChPL Etoposid-Ebewe®	21,00	375,00

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
	Dokсорubicyna (np. Adriblastina PFS®)	Całkowita dawka dokсорubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia. Schematy ze standardową dawką początkową W przypadku stosowania dokсорubicyny w monoterapii zalecana standardowa dawka początkowa w jednym cyklu u dorosłych wynosi 60-90 mg/m ² pc. Całkowita dawka początkowa w jednym cyklu może zostać podana w postaci jednej dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu kolejnych 3 dni, lub w 1. i 8. dniu cyklu. W przypadku prawidłowego ustępowania objawów toksycznego działania produktu, każdy cykl leczenia należy powtarzać co 3-4 tygodnie. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie dokсорubicyny według schematu 10-20 mg/m ² pc. raz na tydzień. W przypadku stosowania dokсорubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu wynosi od 30 do 60 mg/m ² pc.	ChPL Adriblastina PFS®	21,00	134,93
Mięsak GIST	Regorafenib (np. Stivarga®)	Zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Ten 4-tygodniowy okres jest nazywany cyklem leczenia.	ChPL Stivarga®	28,00	3360,00
	Sorafenib (np. Sorafenib Sandoz®)	Zalecana dawka sorafenibu u dorosłych wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę.	Program Lekowy B.3.	1,00	800,00
Mięśaki inne niż GIST	Trabectedyna (Yondelis®)	W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m ² pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Wszystkim chorym należy podać kortykosteroidy, np. 20 mg deksametazonu, dożylnie na 30minut przed podaniem PLD (w terapii skojarzonej) lub produktu Yondelis® (w monoterapii), nie tylko w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego produktu leczniczego na wątrobę	Program Lekowy B.8.	21,00	2,70
	Pazopanib (Votrient®)	Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu MTM wynosi 800 mg raz na dobę.	Program Lekowy B.8.	1,00	800,00

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
Rak płuca	Atezolizumab (Tecentiq®)	Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq® wynosi: 840 mg podawana dożylnie co dwa tygodnie, 1200 mg podawana dożylnie co 3 tygodnie lub 1680 mg podawana dożylnie co cztery tygodnie. Uwzględniono, iż atezolizumab podawany jest co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 1 200 mg w formie wlewu dożylnego.	ChPL Tecentriq®, Program lekowy B.6.	21	1200
	Niwolumab (Opdivo®)	Zalecana dawka wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie albo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie.	ChPL Opdivo®, Program lekowy B.6.	14	240
	Nintedanib (np. Vargatef®)	Zalecana dawka to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2.do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem. Produkt leczniczy Vargatef® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem	ChPL Vargatef®, Program lekowy B.6.	1	400
	Docetaksel (np. Docetaxel Accord®)	Zalecany schemat dawkowania dla chorych z NDRP, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii to docetaksel w dawce 75 mg/m ² pc., a następnie natychmiast cisplatyna w dawce 75 mg/m ² pc. przez 30-60 minut. U chorych po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m ² pc. docetakselu w monoterapii. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.	ChPL Taxotere®	21	134,925
	Pemetreksed (np. Pemetreksed Accord®)	Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną Zalecana dawka produktu Pemetrexed Accord® wynosi 500 mg/m ² pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Pemetrexed Accord® w monoterapii W przypadku chorych z NDRP poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu Pemetrexed Accord® wynosi 500 mg/m ² pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.	ChPL Pemetrexed Lilly®	21	899,5
Rak wydzielniczy analogu sutka (MASC)	Cisplatyna (np. Cisplatin-Ebewe®)	W monoterapii zalecane są dwa schematy dawkowania: Pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m ² pc., podawana co 3 do 4 tygodni; Od 15 do 20 mg/m ² pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatinę należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m ² pc., co 3 do 4 tygodni.	ChPL Cisplatin-Ebewe®	21	152,915

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
	Winorelbina (np. Navirel®)	Rak piersi z przerzutami Zazwyczaj stosowana dawka to 25– 30 mg/m ² pc, raz na tydzień. Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m ² pc. Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.	ChPL Navirel®	21	89,95
	Dokсорubicyna (np. Doxorubicin-Ebewe®)	Całkowita dawka dokсорubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia. Schematy ze standardową dawką początkową W przypadku stosowania dokсорubicyny w monoterapii zalecana standardowa dawka początkowa w jednym cyklu u dorosłych wynosi 60-90 mg/m ² pc. Całkowita dawka początkowa w jednym cyklu może zostać podana w postaci jednej dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu kolejnych 3 dni, lub w 1. i 8. dniu cyklu. W przypadku prawidłowego ustępowania objawów toksycznego działania produktu, każdy cykl leczenia należy powtarzać co 3-4 tygodnie. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie dokсорubicyny według schematu 10-20 mg/m ² pc. raz na tydzień. W przypadku stosowania dokсорubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu wynosi od 30 do 60 mg/m ² pc.	ChPL Doxorubicin-Ebewe®	21	134,925
	Cyklofosfamid (Endoxan®)	Dawkowanie zalecane w monoterapii chorób nowotworowych u dorosłych i u dzieci: leczenie długotrwałe: 120–240 mg/m ² powierzchni ciała na dobę leczenie przerywane: 400–600 mg/m ² powierzchni ciała na dobę, co 2–5 dni leczenie przerywane z zastosowaniem dużych dawek: 800–1600 mg/m ² powierzchni ciała (możliwe też dawki większe np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) co 3–4 tygodni.	ChPL Endoxan®	1	323,82
	Karboplatyna (np. Carbomedac®)	Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z prawidłową czynnością nerek, 60 ml/min wynosi 400 mg/m ² pc. jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylnej trwającej od 15 do 60 min. Leczenia nie należy powtarzać przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm ³ , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm ³	ChPL Carbomedac®	28	719,6

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
	Paklitaxel (np. Paclitaxel Ebewe®)	<p>Chemioterapia drugiej linii w raku piersi Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m² pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. Chemioterapia drugiego rzutu w raku jajnika Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia. Zalecana dawka produktu Abraxane® w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną wynosi 125 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana jednoczesna dawka gemcytabiny podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, niezwłocznie po zakończeniu podawania produktu Abraxane®, wynosi 1 000 mg/m² pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu</p>	Paclitaxel Ebewe®/ChPL Abraxane®	28	674,625
Rak piersi	Winorelbina (np. Navirel®)	<p>Rak piersi z przerzutami Zazwyczaj stosowana dawka to 25– 30 mg/m² pc, raz na tydzień. Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m² pc. Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.</p>	ChPL Navirel®	7	53,97
	Gemcytabina (np. Gemcitabinum Accord®)	<p>Rak piersi W leczeniu skojarzonym gemcytabiną z paklitakselem zaleca się podanie paklitakselu (175 mg/m² pc.) w około 3-godzinnej infuzji dożylnej w 1. dniu, a następnie w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu podawana jest gemcytabina (1250 mg/m² pc.) w 30-minutowej infuzji. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez chorego można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.</p>	ChPL Gemcitabinum Accord®	21	3598
	Docetaxel (np. Docetaxel Accord®)	<p>W leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami zalecana dawka produktu w monoterapii wynosi 100 mg/m² pc. W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie. W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie</p>	Docetaxel Accord®	21	179,9

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
	Paklitaxel (np. Paclitaxel Ebewe®)	Chemioterapia drugiej linii w raku piersi Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m ² pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m ² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.	ChPL Paclitaxel Ebewe®	21	314,825
	Dokсорubicyna (np. Adriblastina PFS®)	Całkowita dawka dokсорubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia. Schematy ze standardową dawką początkową W przypadku stosowania dokсорubicyny w monoterapii zalecana standardowa dawka początkowa w jednym cyklu u dorosłych wynosi 60-90 mg/m ² pc. Całkowita dawka początkowa w jednym cyklu może zostać podana w postaci jednej dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu kolejnych 3 dni, lub w 1. i 8. dniu cyklu. W przypadku prawidłowego ustępowania objawów toksycznego działania produktu, każdy cykl leczenia należy powtarzać co 3-4 tygodnie. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie dokсорubicyny według schematu 10-20 mg/m ² pc. raz na tydzień. W przypadku stosowania dokсорubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu wynosi od 30 do 60 mg/m ² pc.	ChPL Adriblastina PFS®	21	134,925
	Epirubicyna (np. Epirubicin- Accord®)	W przypadku stosowania epirubicyny w monoterapii, zalecana dawka u dorosłych wynosi 60-90 mg/m ² pc. Epirubicynę należy podawać dożylnie przez 3 do 5 minut. Podanie dawki należy powtarzać w odstępach 21-dniowych.	ChPL Epirubicin- Accord®	21	134,925
	Kapecytabina (np. Capecitabine Accord®)	Monoterapia: zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m ² pc. podawana 2 razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Skojarzenie z docetakselem: zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m ² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m ² pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzany co 3 tygodnie. U chorych otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem	ChPL Capecitabine Glenmark®	21	62965

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
		docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w ChPL docetakselu.			
Rak tarczycy	Sorafenib (np. Nexavar®)	Zalecana dawka sorafenibu u dorosłych wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę.	ChPL Nexavar®	1	800
	Wandetanib (Caprelsa®)	Zalecana dawka to jedna tabletka 300 mg raz na dobę, przyjmowana w trakcie lub między posiłkami, codziennie o tej samej porze.	ChPL Caprelsa®	1	300
Rak jelita grubego	Triflurydyna z typiracylem (Lonsurf®)	Zalecana dawka początkowa u dorosłych to 35 mg/m ² pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała chorego. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.	ChPL Lonsurf®	28	1259,3

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
Guzy OUN	Temozolomid (np. Temozolamide Accord®)	Dorośli chorzy i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Chorym nie poddawanym wcześniej chemioterapii TMZ podaje się lek doustnie w dawce 200 mg/m ² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U chorych poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m ² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m ² pc. raz na dobę przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna.	ChPL Temozolamide Accord®	28	1799
	Deksametazon (np. Demezón®)	Obrzęk mózgu: Dorośli: w zależności od przyczyny i nasilenia choroby, dawka początkowa to 8-10 mg (do 80 mg) dożylnie, następnie podaje się 16-24 mg (do 48 mg) na dobę dożylnie, podzielone na 3-4 (do 6) dawki pojedyncze przez 4-8 dni. W przypadku naświetlań lub leczenia zachowawczego nieoperacyjnego guza mózgu może być potrzebne dłuższe podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego Demezón	ChPL Demezón®	6	84
Rak neuroendokryny	Ewerolimus (np. Afinitor®)	Zalecana dawka produktu leczniczego Afinitor® wynosi: 10 mg raz na dobę doustnie. Należy przyjmować go codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub bez tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.	ChPL Afinitor®	1	10
	Sunitynib (np. Sunitinib Accord®)	Zalecana dawka produktu leczniczego Sunitinib Accord® w leczeniu pNET wynosi: 37,5 mg raz na dobę doustnie w sposób ciągły. W celu dostosowania dawki należy stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować	ChPL Sunitinib Accord®	1	37,5

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
		<p>dodatkowej dawki. Chory powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.</p>			
	Lanreotyd (Somatuline Autogel®)	Zalecana dawka produktu leczniczego Somatuline Autogel® wynosi jedno wstrzyknięcie 120 mg podawane co 28 dni tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.	ChPL Somatuline Autogel®	28	120
	Oktreotyd (np. Sandostatin LAR®)	Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Sandostatin LAR® wynosi: 20 mg co cztery tygodnie w wstrzyknięciu domięśniowym. Chorzy przyjmujący podskórnie produkt leczniczy Sandostatin LAR® powinni kontynuować to leczenie w dawce uprzednio skutecznej przez 2 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu. U chorych, u których po 3 miesiącach leczenia wystąpiło zadowalające złagodzenie objawów i wskaźników biologicznych, dawkę można zmniejszyć do 10 mg podawanych co 4 tygodnie. U chorych, u których po 3 miesiącach leczenia wystąpiło tylko częściowe złagodzenie objawów można zwiększyć dawkę do 30 mg podawanych co 4 tygodnie. W dniach, gdy pomimo leczenia produktem Sandostatin LAR® objawy związane z guzami żołądka, jelit i trzustki są nasilone, można podać dodatkowo podskórnie produkt leczniczy Sandostatin LAR® w dawce stosowanej przed jego wprowadzeniem. Taka sytuacja może się zdarzyć szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia, zanim zostanie osiągnięte terapeutyczne stężenie oktreotydu.	ChPL Sandostatin LAR®	28	30
	Temozolomid (np. Temozolomide Accord®)	<p>Dorośli chorzy i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję</p> <p>Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Chorym nie poddawany wcześniej chemioterapii TMZ podaje się lek doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U chorych poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę</p>	ChPL Temozolomide Accord®	28	1799

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
		przez 5 dni pod warunkiem, że nie występuje toksyczność hematologiczna.			
	Kapecytabina (np. Capecitabine Accord®)	<p>Monoterapia: zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc. podawana 2 razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa.</p> <p>Skojarzenie z docetakselem: zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U chorych otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w ChPL docetakselu.</p>	ChPL Capecitabine Accord®	21	62965
Nowotwory głowy i szyi	Niwolumab (np. Opdivo®)	Zalecana dawka wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie albo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie.	ChPL Opdivo®	14	240
	Pembrolizumab (np. Keytruda®)	Zalecana dawka u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.	ChPL Keytruda®	21	200
	Cisplatyna (np. Cisplatin-Ebewe®)	<p>W monoterapii zalecane są dwa schematy dawkowania: Pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni; Od 15 do 20 mg/m² pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodni.</p>	ChPL Cisplatin-Ebewe®	21	143,92

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
	Karboplatyna (np. Carbomedac®)	Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z prawidłową czynnością nerek, 60 ml/min wynosi 400 mg/m ² pc. jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylniej trwającej od 15 do 60 min. Leczenia nie należy powtarzać przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm ³ , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm ³	ChPL Carbomedac®	28	719,6
	Fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	Rak głowy i szyi: Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w połączeniu z cisplatyna lub karboplatyna. Dawka waha się w granicach 600-1200 mg/m ² powierzchni ciała/ dobe podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zależności od zastosowanego schematu leczenia.	ChPL Fluorouracil Accord®	7	4857,3
Rak trzustki	Gemcytabina (np. Gemcitabinum Accord®)	Rak trzustki Zalecane dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m ² pc. Podawana w 30-minutowej dożylniej infuzji. Produkt podaje się raz w tygodniu przez okres do 7 kolejnych tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie w każdym okresie 4-tygodniowym. W zależności od stopnia odczuwanej przez chorego toksyczności można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.	ChPL Gemcitabinum Accord®	28	37779
	Kapecytabina (np. Capecitabine Accord®)	Monoterapia: zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m ² pc. podawana 2 razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Skojarzenie z docetakselem: zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m ² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m ² pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzany co 3 tygodnie. U chorych otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w ChPL docetakselu.	ChPL Capecitabine Accord®	21	62965

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
	Fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)	Rak trzustki: Dawka waha się w granicach 200-500 mg/m ² p.c na dobę podawana we wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub wlewie dożylnym w zależności od zastosowanego schematu leczenia i powtarzana cyklicznie.	ChPL Fluorouracil Accord®	7	1888,95
	Oksaliplatyna (np. Oksaliplatin Kabi®)	Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co 2 tygodnie, przez 12 cykli. Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności. Do stosowania wyłącznie u dorosłych chorych.	ChPL Oksaliplatin Kabi®	14	152,915
	Irynotekan (np. Irinotecan Accord®)	Zalecana dawka produktu CAMPTO wynosi 350 mg/m ² pc. podawana raz na trzy tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut.	ChPL Irinotecan Accord®	21	629,65
	Paklitaksel z albuminą (np. Abraxane®)	Zalecana dawka produktu Abraxane w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną wynosi 125 mg/m ² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana jednoczesna dawka gemcytabiny podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, niezwłocznie po zakończeniu podawania produktu Abraxane, wynosi 1 000 mg/m ² pc., w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu.	ChPL Abraxane®	28	674,625
	Cisplatyna (np. Cisplatinum Accord®)	W monoterapii zalecane są dwa schematy dawkowania: Pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m ² pc., podawana co 3 do 4 tygodni; Od 15 do 20 mg/m ² pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m ² pc., co 3 do 4 tygodni.	ChPL Cisplatinum Accord®	21	152,915

Wskazanie	Substancja	Dawkowanie	Źródło dawkowania	Długość cyklu chemioterapii (dni)	Dawka w cyklu chemioterapii (mg)
	Leukoworyna (np. Calcium folinate Sandoz®)	<p>Terapia skojarzona z 5-FU w leczeniu cytostatycznym Dawkowanie 5-FU i folianu wapnia jest różne w różnych schematach leczenia.</p> <p>Schemat 2-tygodniowy Folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej, następnie 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w dawce 600 mg/m² pc. w 22-godzinnej infuzji przez dwa kolejne dni (w dniu 1. i 2.), co 2 tygodnie.</p> <p>Schemat tygodniowy Folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, albo 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji, oraz 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.</p> <p>Schemat miesięczny Folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 mg/m² pc. lub 370 mg/m² pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni.</p>	ChPL Calcium folinate Sandoz®	14	719,6

<p>Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym</p>	<p>Fluorouracyl (np. Fluorouracil Accord®)</p>	<p>Rak jelita grubego: Fluorouracyl stosuje się w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy w wielu schematach leczenia. Preferowane jest stosowanie fluorouracylu z kwasem folinowym. Powszechnie stosowane schematy leczenia równie łączą podawanie fluorouracylu z kwasem folinowym oraz innymi lekami chemioterapeutycznymi takimi jak irinotekan (FOLFIRI I FLIRI), oksaliplatyna (FOLFOX) lub razem z irinotekaniem i oksaliplatyna (FOLFIRINOX). Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu wynosi od 200 do 600 mg/m² powierzchni ciała. Dawkowanie różni się także w zależności od sposobu podania leku w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w ciągłym wlewie dożylnym. Schematy dawkowania różnią się w zależności od zastosowanego trybu leczenia chemioterapeutycznego, podawanie fluorouracylu może być powtarzane co tydzień, co dwa miesiące lub raz na miesiąc. Liczba cykli różni się w zależności od zastosowanego schematu leczenia oraz od oceny klinicznej opartej na powodzeniu zastosowanej terapii oraz tolerancji pacjenta na lek. Rak piersi: Fluorouracyl jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z cyklofosfamidem i metotreksatem lub epirubicyną i cyklofosfamidem lub metotreksatem i leukoworyną. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 500-600 mg/m² powierzchni ciała, podawana w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) powtarzana w razie konieczności co 3-4 tygodnie. W leczeniu uzupełniającym pierwotnego, inwazyjnego raka piersi leczenie zazwyczaj obejmuje 3-6 cykli. Rak osłodka oraz połączenia osłdkowo-przełykowego: Zalecana okołooperacyjna chemioterapia obejmuje schemat ECF czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu. Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to</p>	<p>ChPL Fluorouracil Accord®</p>	<p>7</p>	<p>1888,95</p>
--	--	--	----------------------------------	----------	----------------

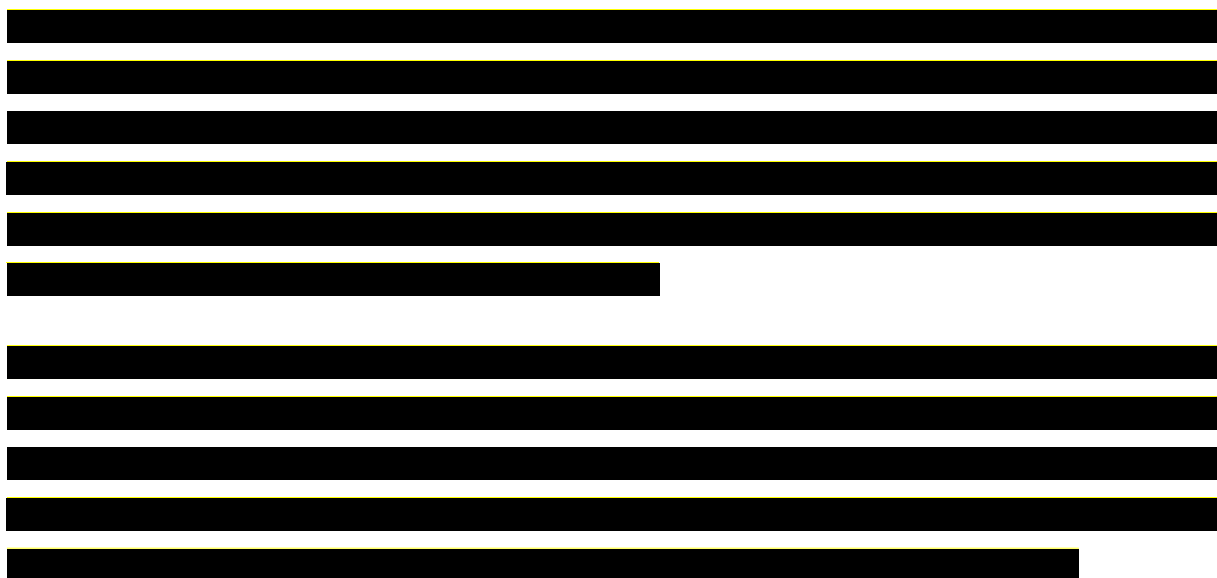
	<p>200 mg/m² powierzchni ciała/dobe podawana w ciągłym wlewie doylnym przez 3 tygodnie. Zaleca sie zastosowanie 6 cykli leczenia, w zalenosci od powodzenia leczenia i tolerancji pacjenta na lek.</p> <p>Rak przełyku: Fluorouracyl jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z cisplatyna, lub cisplatyna i epirubicyna lub epirubicyna i oksaliplatyna. Dawka waha sie w granicach 200-1000 mg/m² powierzchni ciała/ dobe podawana w ciągłym wlewie doylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zalenosci od zastosowanego schematu leczenia.</p> <p>W przypadku nowotworu dolnej czesci przełyku zaleca sie okołoperacyjna chemioterapie obejmujaca schemat ECF czyli zastosowanie epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu.</p> <p>Zazwyczaj stosowana dawka fluorouracylu to 200 mg/m² powierzchni ciała/dobe podawana w ciągłym wlewie doylnym przez 3 tygodnie powtarzana cyklicznie.</p> <p>W przypadku podawania fluorouracylu/cisplatyny w skojarzeniu z radioterapia nalezy odniesc sie do wiedzy opisanej w literaturze.</p> <p>Rak trzustki: Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w polaczeniu z kwasem folinowym lub gemcytabina. Dawka waha sie w granicach 200-500 mg/m² powierzchni ciała/ dobe podawana we wstrzyknieciu doylnym (bolus) lub wlewie doylnym w zalenosci od zastosowanego schematu leczenia i powtarzana cyklicznie.</p> <p>Rak głowy i szyi: Zalecane jest stosowanie fluorouracylu w polaczeniu z cisplatyna lub karboplatyna. Dawka waha sie w granicach 600-1200 mg/m² powierzchni ciała/ dobe podawana w ciągłym wlewie doylnym przez kilka dni i powtarzana cyklicznie w zalenosci od zastosowanego schematu leczenia.</p>			
--	---	--	--	--

*Średni wiek, wagę oraz wzrost chorych określono na podstawie badań dla ENT

6.1.2. Ceny leków

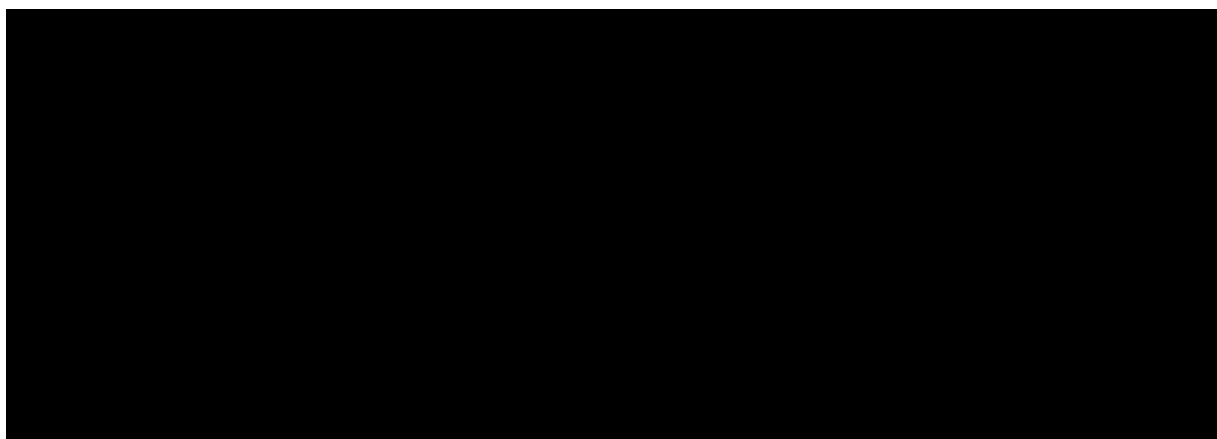
ENTREKTYNIB

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 istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.2. W związku z powyższym przyjęto, że lek Rozlytrek® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 11.).

Tabela 11.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)



KOMPARATOR ZBIORCZY

W przypadku leków stosowanych w ramach chemioterapii oraz w ramach programów lekowych koszt leków oszacowano na podstawie *Komunikatu DGL*, który zawierał średni koszt za 1 mg poszczególnych substancji, Danych refundacyjnych NFZ i Sprawozdań NFZ (drugi kwartał 2022 roku) oraz *Wykazu leków refundowanych*. Wyjątek stanowił regorafenib. W przypadku regorafenibu do oszacowania kosztu konieczne było uwzględnienie *danych przetargowych*. Wycenę poszczególnych substancji stosowanych w ramach komparatora zbiorczego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Wycena substancji stosowanych w ramieniu komparatora zbiorczego (PLN)

Substancja	Średni koszt za 1 mg substancji (p. NFZ)	Średni koszt za 1 mg substancji (p. wspólna)	Źródło
Atezolizumab	8,3291	8,3291	<i>Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ</i>
Cisplatyna	0,4767	0,4767	<i>Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji</i>
Cyklofosfamid	0,0567	0,0567	<i>Wykaz leków refundowanych</i>
Deksametazon	0,7655	0,7655	<i>Wykaz leków refundowanych</i>
Docetaksel	0,7879	0,7879	<i>Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji</i>
Doksorubicyna	0,6243	0,6243	<i>Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji</i>
Epirubicyna	1,7502	1,7502	<i>Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji</i>
Etopozyd	0,1521	0,1521	<i>Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji</i>
Ewerolimus	12,0255	12,0255	<i>Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji</i>
Fluorouracyl	0,0135	0,0135	<i>Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji</i>
Gemcytabina	0,0456	0,0456	<i>Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji</i>
Ifosfamid	0,1203	0,1203	<i>Wykaz leków refundowanych</i>
Irynotekan	0,2405	0,2405	<i>Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji</i>

Substancja	Średni koszt za 1 mg substancji (p. NFZ)	Średni koszt za 1 mg substancji (p. wspólna)	Źródło
Kapecytabina	0,0031	0,0031	Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji
Karboplatyna	0,2057	0,2057	Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji
Lanreotynib	42,4204	42,4204	Wykaz leków refundowanych
Leukovorin (CALCII FOLINAS)	0,1623	0,1623	Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji
Nintedanib	0,5311	0,5311	Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ
Niwolumab	36,7387	36,7387	Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ
Oksaliplatyna	0,3566	0,3566	Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji
Oktreotyd	58,8798	58,8798	Wykaz leków refundowanych
Paklitaksel	0,3197	0,3197	Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji
Paklitaksel z albuminą*	7,2412	7,2412	Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ
Pazopanib	0,3291	0,3291	Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ
Pembrolizum	69,3736	69,3736	Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ
Pemetreksed	0,4332	0,4332	Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji
Regorafenib	3,5277	3,5277	Dane przetargowe
Sorafenib	0,0830	0,0830	Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji
Sunitynib	4,6622	4,6622	Wykaz leków refundowanych
Temozolomid	0,3131	0,3131	Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji
Trabektedyna	5 461,4916	5 461,4916	Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ
Triflurydyna/tipiracyl**	5,3987	5,3987	Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ
Wandetanib	1,3437	1,3437	Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ
Winkrystyna	26,0280	26,0280	Wykaz leków refundowanych
Winorelbina - pozajelitowo	2,0598	2,0598	Komunikat DGL o średniej cenie za mg substancji

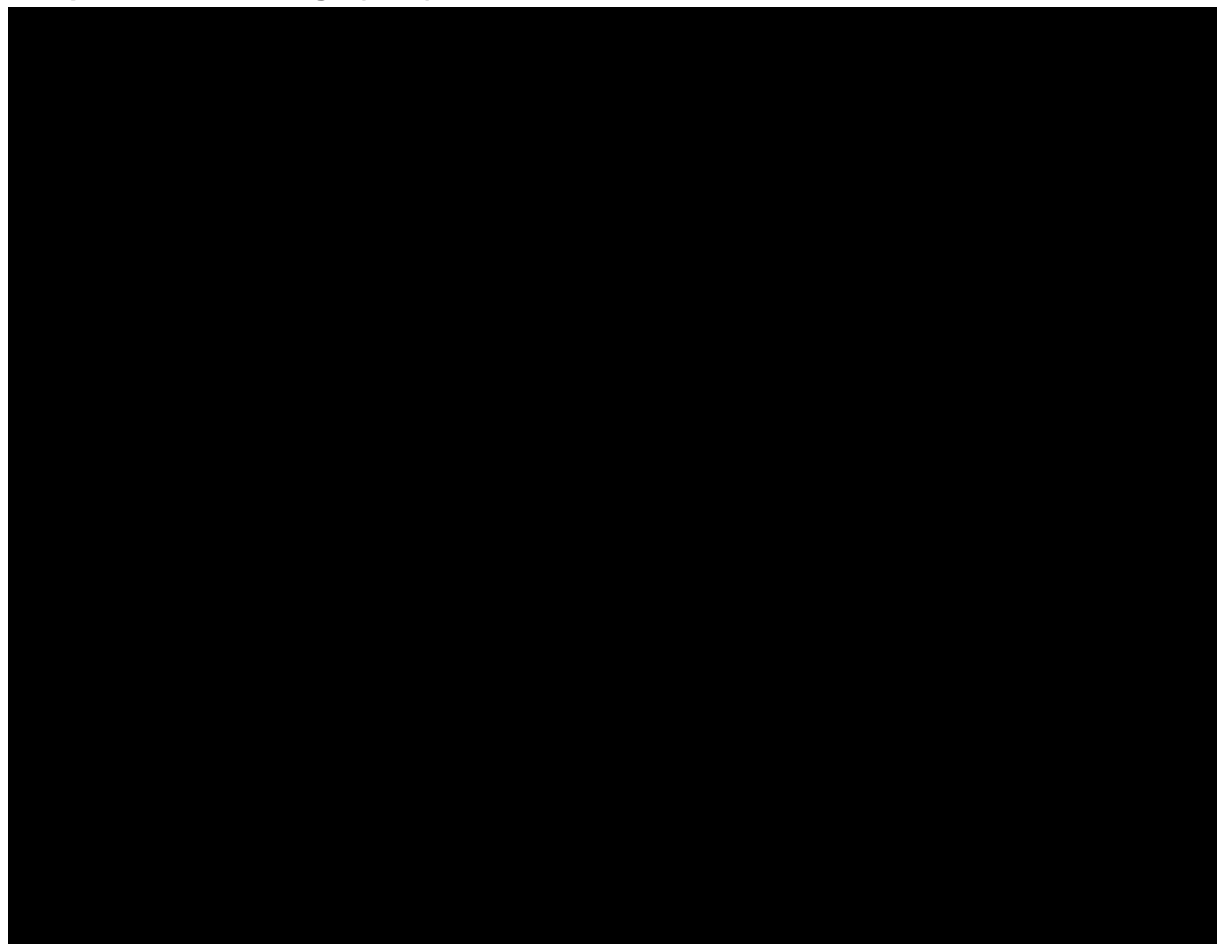
*w przeliczeniu na 1 mg leku

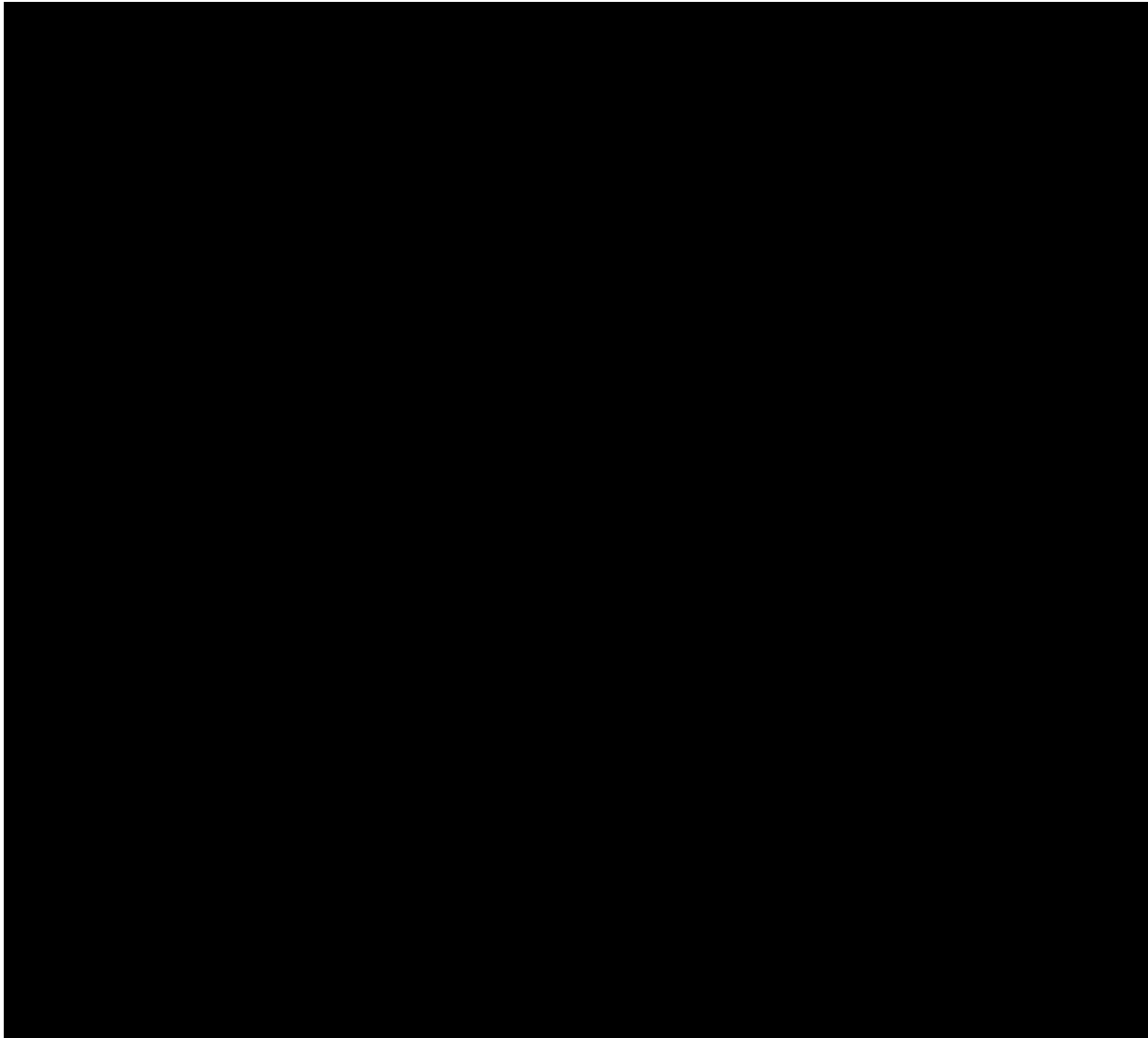
**w przeliczeniu na 1 mg triflurydyny

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

Uwzględniając dawkowanie leków przedstawione w rozdziale 6.1.1 , dla każdej z substancji obliczony został koszt przypadający na miesięczny cykl terapii. Następnie, w przypadku, gdy dla danego umiejscowienia guza w analizie uwzględniono więcej niż jedną substancję jako komparator, przyjęto średnią arytmetyczną z kosztów tych substancji. Koszt miesięczny leczenia w perspektywie płatnika publicznego (tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej) przyjęty dla każdego ze wskazań w ramieniu komparatora zbiorczego prezentuje poniższa tabela (Tabela 13).

Tabela 13.
Miesięczny koszt leczenia dla poszczególnych wskazań uwzględnionych w ramieniu komparatora zbiorczego (PLN)





zarodkowy, rak nadnercza, nowotwory męskich narządów płciowych, czerniak u dzieci

Analogicznie obliczono koszt technologii wnioskowanej w przeliczeniu na miesięczną terapię. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

6.2. Koszty przepisania i podania leków

W analizie założono, iż koszt przepisania i podania leków zależeć będzie od formy w jakiej występują. W związku z faktem, iż entrektytib występuje w postaci kapsułek przyjęto, iż w ramach analizy podstawowej koszt podania dla tej substancji nie będzie występować, tym samym będzie wynosić 0,00 PLN. Z kolei w analizie wrażliwości testowano alternatywne

W ramieniu komparatora zbiorczego w przypadku leków występujących w postaci doustnej założono, że przyjmowanie leków nie generuje kosztu. Z kolei leki podawane dożylnie rozliczane będą w zależności od kategorii refundacyjnej, w której występują. Dla leków refundowanych w ramach programu lekowego założono, iż koszt ich podania będzie rozliczany na podstawie świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 486,72 PLN zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*. Natomiast dla leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii przyjęto, iż koszt ich podania będzie rozliczany w ramach świadczenia *Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*, którego koszt wynosi 313 PLN [Zarządzenie chemioterapia], lub w przypadku cyklofosfamidu (występującego zarówno w postaci doustnej jak i dożylniej), iż koszt podania będzie rozliczany w ramach świadczenia *Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*, którego koszt wynosi 181 PLN, zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia*.

Tabela 15.
Koszt podania leków w zależności od dostępności refundacyjnej

Postać leku	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Źródło
Leki stosowane w ramach chemioterapii				
Dożylna	5.08.05.0000172	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	Zarządzenie chemioterapia
Dożylna/ doustna	5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00	Zarządzenie chemioterapia
Leki stosowane w ramach programów lekowych				

Postać leku	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Źródło
Dożylna	5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	Zarządzenie programy lekowe

W przypadku, gdy w ramach jednego umiejscowienia uwzględniono więcej niż jeden komparator, jako koszt podania przyjęto średnią arytmetyczną z kosztów podania dla poszczególnych substancji. Szczegóły dotyczące kosztu przepisania i podania poszczególnych leków w ramieniu komparatora zbiorczego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Szczegóły dotyczące kosztu podania leków uwzględnionych w ramach komparatora zbiorczego (PLN)

Wskazanie	Substancja	Jednorazowy koszt podania (PLN)	Liczba podań w miesięcznym cyklu	Koszt na miesięczny cykl (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Średni koszt na miesięczny cykl (PLN)
Mięśniaki kości	Cyklofosfamid	181,00	30,44	5 509,19	1 396,21
	Winkrystyna	313,00	4,35	1 360,99	
	Ifosfamid	313,00	7,25	2 268,32	
	Etopozyd	313,00	7,25	2 268,32	
	Doksorubicyna	313,00	1,45	453,66	
Mięśniak GIST	Regorafenib	0,00	22,83	0,00	
	Sorafenib	0,00	60,88	0,00	
Mięśniaki inne niż GIST	Trabectedyna	486,72	1,45	705,45	
	Pazopanib	0,00	30,44	0,00	
Rak płuca	Atezolizumab	486,72	1,45	705,45	534,19
	Niwolumab	486,72	2,17	1 058,18	
	Nintedanib	0,00	60,88	0,00	

Wskazanie	Substancja	Jednorazowy koszt podania (PLN)	Liczba podań w miesięcznym cyklu	Koszt na miesięczny cykl (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Średni koszt na miesięczny cykl (PLN)
	Docetaksel	313,00	1,45	453,66	
	Pemetreksed	313,00	1,45	453,66	
Rak wydzielniczy analogu sutka (MASC)	Cisplatyna	313,00	1,45	453,66	1 447,47
	Winorelbina	313,00	2,90	907,33	
	Dokсорubicyna	313,00	1,45	453,66	
	Cyklofosfamid	181,00	30,44	5 509,19	
	Karboplatyna	313,00	1,09	340,25	
	Paklitaksel	313,00	3,26	1 020,74	
Rak piersi	Winorelbina	313,00	4,35	1 360,99	583,28
	Gemcytabina	313,00	2,90	907,33	
	Docetaksel	313,00	1,45	453,66	
	Paklitaksel	313,00	1,45	453,66	
	Dokсорubicyna	313,00	1,45	453,66	
	Epirubicyna	313,00	1,45	453,66	
	Kapecytabina	0,00	40,58	0,00	
Rak tarczycy	Sorafenib	0,00	60,88	0,00	0,00
	Wandetan b	0,00	30,44	0,00	
Rak jelita grubego	Triflurydyna z typiracylem	0,00	21,74	0,00	0,00

Wskazanie	Substancja	Jednorazowy koszt podania (PLN)	Liczba podań w miesięcznym cyklu	Koszt na miesięczny cykl (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Średni koszt na miesięczny cykl (PLN)
Guzy OUN	Temozolomid	0,00	5,44	0,00	793,91
	Deksametazon	313,00	5,07	1 587,82	
Rak neuroendokryny	Ewerolimus	0,00	30,44	0,00	113,42
	Sunitynib	0,00	30,44	0,00	
	Lanreotyd	313,00	1,09	340,25	
	Oktreotyd	313,00	1,09	340,25	
	Temozolomid	0,00	5,44	0,00	
	Kapecytabina	0,00	1,45	0,00	
Nowotwory głowy i szyi	Niwolumab	486,72	2,17	1 058,18	1 328,10
	Pembrolizumab	486,72	1,45	705,45	
	Cisplatyna	313,00	1,45	453,66	
	Karboplatyna	313,00	1,09	340,25	
	Fluorouracyl	313,00	13,04	4 082,97	
Rak trzustki	Gemcytabina	313,00	3,26	1 020,74	1 204,98
	Kapecytabina	0,00	1,45	0,00	
	Fluorouracyl	313,00	13,04	4 082,97	
	Oksaliplatyna	313,00	2,17	680,50	
	Irynotekan	313,00	1,45	453,66	

Wskazanie	Substancja	Jednorazow y koszt podania (PLN)	Liczba podań w miesięczny m cyklu	Koszt na miesięczny cykl (PLN) – pers. NFZ/wspóln a	Średni koszt na miesięczn y cykl (PLN)
	Paklitaxel z a buminą	486,72	3,26	1 587,27	
	Cisplatyna	313,00	1,45	453,66	
	Leukoworyna	313,00	4,35	1 360,99	
Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	Fluorouracyl	313,00	13,04	4 082,97	4 082,97
Pozostałe grupy nowotworów (w tym nowotwory ginekologiczne, rak dróg żółciowych, żołądka i przewodu pokarmowego, nerwiak zarodkowy, rak nadnercza, nowotwory męskich narządów płuciowych, czerniak u dzieci)	n/d	n/d	n/d	973,78	1 044,05
Koszt minimalny					
Koszt maksymalny					

6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem od 3 do 5 stopnia nasilenia lub poważne, [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto konserwatywnie, iż w ramieniu komparatora występują te same działania niepożądane i z taką samą częstością. Wycenę poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.3.1. Anemia

W przypadku anemii przyjęto średni koszt leczenia niedokrwistości wywołanej niewydolnością hematopoezy i niedokrwistością hemolityczną. Założono, iż 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 17.
Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii (PLN)

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)	Odsetek chorych leczonych
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	417,00	0,5

Sposób leczenia farmakologicznego anemii określono 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 oraz epoetinum alfa, które stosowane są w leczeniu niewydolności hematopoezy. Dawkowanie określone zostało 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. na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*. Wszystkie koszty w leczeniu niewydolności hematopoezy ponosi płatnik publiczny. Tym samym koszty w perspektywie płatnika publicznego są tożsame z kosztami w perspektywie wspólnej. W tabeli poniżej przedstawiono koszt leczenia farmakologicznego anemii.

Tabela 18.
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	923,07	7 384,54	515,33	7 332,51
Epoetinum alfa	450 j.m./kg m.c./tydzień*	8	749,93	5 999,47	20,11	

Koszt leczenia farmakologicznego anemii przedstawiono w poniższej tabeli. 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 19.
Całkowity ważony koszt leczenia anemii (PLN)

	Koszt całkowity terapii z perspektywy NFZ (PLN)	Koszt całkowity terapii z perspektywy wspólnej (PLN)
Anemia	3 874,76	3 874,76

6.3.1. 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 20.
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

6.3.1. 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 21.
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	417
Średni koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej PLN			262,58

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 22.
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 23.
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)	1015,40	1015,40

6.3.2. Wzrost masy ciała

Założono, iż wzrost masy ciała będzie rozliczany w ramach świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Wynika to z faktu, iż zdarzenie te związane jest z koniecznością zaczerpnienia porady lekarskiej, w czasie której określone zostanie dalsze postępowanie lecznicze. Szczegóły dotyczące kosztu leczenia wzrostu masy ciała przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Szczegóły dotyczące kosztu leczenia wzrostu masy ciała (PLN)

Kod grupy	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena (PLN)	Koszt leczenia – pers. NFZ
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	44,00

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

6.3.3. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 25.
Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia (PLN)		Częstość występowania (%)	Koszt leczenia uwzględniający odsetek chorych (PLN)		Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)*	
	Pers. NFZ	Pers. wspólna		Pers. NFZ	Pers. wspólna	Pers. NFZ	Pers. wspólna
Anemia	3 874,76	3 874,76	0,10	387,48	387,48	460,53	460,62
Biegunka	1,26	2,52	0,07	0,08	0,17		
Neutropenia	1 015,40	1 015,40	0,07	67,69	67,69		
Wzrost masy ciała	44,00	44,00	0,12	5,28	5,28		

*Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono wyłącznie w pierwszym cyklu leczenia

6.4. 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 chemioterapię, w związku z tym w modelu przypisano tym chorym koszt ryczałtu diagnostyki (odpowiednich programów lekowych) lub koszt oceny skuteczności chemioterapii.

Ze względu na wysoką zbieżność *Wnioskowanego programu lekowego z Programem lekowym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca*, założono, iż koszt monitorowania skuteczności leczenia w stanie przeżycia wolnego od progresji rozliczany będzie w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Szczegóły kosztowe dotyczące wyceny monitorowania skuteczności leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Szczegóły dotyczące wyceny monitorowania skuteczności leczenia w stanie przeżycia wolnego od progresji choroby

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Roczny koszt diagnostyki (PLN)	Koszt diagnostyki w 7-dniowym cyklu (PLN)
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00	75,26

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

W ramieniu komparatora zbiorczego założono, iż koszt monitorowania skuteczności leczenia będzie rozliczany w zależności od kategorii refundacyjnej, w której występują leki stosowane w ramach poszczególnych wskazań. Dla leków refundowanych w ramach programu lekowego założono, iż koszt monitorowania ich skuteczności będzie rozliczany na podstawie kosztu diagnostyki zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*. Natomiast dla leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii przyjęto, iż koszt monitorowania ich skuteczności będzie rozliczany w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*, którego koszt wynosi 270,40 PLN zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia*. Oceny skuteczności stosowania chemioterapii należy dokonywać nie częściej niż raz w miesiącu oraz nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W niniejszej analizie przyjęto, iż ocena skuteczności chemioterapii odbywać się będzie co 2 miesiące, tym samym roczny koszt monitorowania skuteczności stosowania

chemioterapii wynosić będzie 1 622,40 PLN. W tabeli poniżej zestawiono roczne koszty uwzględnianych w ramach niniejszej analizy programów lekowych oraz koszt oceny skuteczności chemioterapii.

Tabela 27.

Świadczenia uwzględnione w analizie w stanie przeżycia wolnego od progresji w ramieniu komparatora zbiorczego (PLN)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena (PLN)
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00
5.08.08.0000113	Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) - leczenie adjuwantowe	1 480,00
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
5.08.08.0000068	Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich (pazopanib, sunitynib)	2 102,63
5.08.08.0000136	Diagnostyka w programie leczenia agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy	3 744,00
5.08.08.0000152	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym – 1 rok terapi	3 466,40
5.08.08.0000153	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/ pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym – 2 i kolejny rok terapi	1 486,40
5.08.08.0000094	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki	5 314,00
5.08.08.0000060	Diagnostyka w programie leczenia wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki	1 610,60
5.08.08.0000133	Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi niwolumabem lub pembrolizumabem	2 956,00
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

Szczegóły dotyczące kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla poszczególnych leków stosowanych w ramieniu komparatora zbiorczego przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku, gdy w ramach jednego umiejscowienia uwzględniono więcej niż jeden komparator, jako koszt w stanie PFS przyjęto średnią arytmetyczną z kosztów w stanie PFS dla poszczególnych substancji.

Tabela 28.

Szczegóły dotyczące kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramieniu komparatora zbiorczego (PLN)

Wskazanie	Substancja	Roczny koszt diagnostyki (PLN)	Koszt na miesięczny cykl (PLN) – pers. NFZ/wspólna
Mięśaki kości	Cyklofosfamid	1 622,40	135,20
	Winkrystyna	1 622,40	135,20
	Ifosfamid	1 622,40	135,20
	Etopozyd	1 622,40	135,20
	Doksorubicyna	1 622,40	135,20
Mięśak GIST	Regorafenib	1 622,40	135,20
	Sorafenib	1 480,00	123,33
Mięśaki inne niż GIST	Trabectedyna	3 665,60	305,47
	Pazopanib	2 102,63	175,22
Rak płuca	Atezolizumab	3 927,00	327,25
	Niwolumab	3 927,00	327,25
	Nintedanib	3 927,00	327,25
	Docetaksel	1 622,40	135,20
	Pemetreksed	1 622,40	135,20
Rak wydzielniczy analogu sutka (MASC)	Cisplatyna	1 622,40	135,20
	Winorelbina	1 622,40	135,20
	Doksorubicyna	1 622,40	135,20
	Cyklofosfamid	1 622,40	135,20
	Karboplatyna	1 622,40	135,20
	Paklitaksel	1 622,40	135,20
Rak piersi	Winorelbina	1 622,40	135,20
	Gemcytabina	1 622,40	135,20
	Docetaksel	1 622,40	135,20
	Paklitaksel	1 622,40	135,20
	Doksorubicyna	1 622,40	135,20
	Epirubicyna	1 622,40	135,20
	Kapecytabina	1 622,40	135,20
Rak tarczycy	Sorafenib	2 476,40	206,37
	Wandetanib	3 744,00	312,00

Wskazanie	Substancja	Roczny koszt diagnostyki (PLN)	Koszt na miesięczny cykl (PLN) – pers. NFZ/wspólna
Rak jelita grubego	Triflurydyna z typiracylem	3 579,50	298,29
Guzy OUN	Temozolomid	1 622,40	135,20
	Deksametazon	1 622,40	135,20
Rak neuroendokrynnny	Ewerolimus	1 610,60	134,22
	Sunitynib	1 610,60	134,22
	Lanreotyd	1 622,40	135,20
	Oktreotyd	1 622,40	135,20
	Temozolomid	1 622,40	135,20
	Kapecytabina	1 622,40	135,20
Nowotwory głowy i szyi	Niwolumab	2 956,00	246,33
	Pembrolizumab	2 956,00	246,33
	Cisplatyna	1 622,40	135,20
	Karboplatyna	1 622,40	135,20
	Fluorouracyl	1 622,40	135,20
Rak trzustki	Gemcytabina	1 622,40	135,20
	Kapecytabina	1 622,40	135,20
	Fluorouracyl	1 622,40	135,20
	Oksaliplatyna	1 622,40	135,20
	Irynotekan	1 622,40	135,20
	Paklitaksel z albuminą	5 314,00	442,83
	Cisplatyna	1 622,40	135,20
	Leukoworyna	1 622,40	135,20
Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	Fluorouracyl	1 622,40	135,20
Pozostałe grupy nowotworów (w tym nowotwory ginekologiczne, rak dróg żółciowych, żołądka i przewodu pokarmowego, nerwiak zarodkowy, rak nadnercza, nowotwory męskich narządów płuciowych, czerniak u dzieci)	n/d	2 017,84	168,15
Koszt minimalny			
Koszt maksymalny			

[Redacted content]

6.5. Koszty po progresji choroby

W niniejszej analizie przyjęto, że w skład kosztu po progresji choroby wchodzi koszt leczenia bólu oraz koszt porady lekarskiej. Szczegóły dotyczące wyceny tych kosztów oraz podsumowanie przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.5.1. Koszt leczenia bólu

W celu wyznaczenia kosztu leczenia bólu występującego u chorych przyjęto średnią z wyceny następujących substancji: tramadol+paracetamol, tramadol, siarczan morfiny, deksametazon oraz paracetamol. Koszt poszczególnych substancji oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Danych refundacyjnych NFZ oraz Medycyny praktycznej*. Szczegóły dotyczące kosztu oraz dawkowania uwzględnionych substancji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Szczegóły dotyczące kosztu i dawkowania substancji stosowanych w leczeniu bólu (PLN)

Substancja	DDD (mg)	Koszt miesięczny leczenia - perspektywa wspólna	Koszt miesięczny leczenia - perspektywa NFZ
Tramadol+Paracetamol	2 600,00	95,62	95,62
Tramadol	300,00	66,63	66,63
Siarczan morfiny	130,00	155,13	155,13
Deksametazon	8,00	194,31	147,98
Paracetamol	3 000,00	59,08	0,00

Średni koszt leczenia bólu oraz wartość minimalną i maksymalną prezentuje poniższa tabela.

Tabela 30.
Średni koszt, wartość minimalna i maksymalna leczenia bólu (PLN)

Wariant	Koszt miesięczny leczenia - perspektywa wspólna	Koszt miesięczny leczenia - perspektywa NFZ
Wartość minimalna	59,08	0,00
Średni koszt	114,15	93,07
Wartość maksymalna	194,31	155,13

6.5.2. Koszt porady lekarskiej

W niniejszej analizie przyjęto, iż chorzy po progresji choroby będą korzystać z porady lekarskiej z częstotliwością wynoszącą jeden miesiąc. Założono, iż koszt porady będzie rozliczany w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Szczegóły dotyczące jednorazowego kosztu porady lekarskiej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Szczegóły dotyczące kosztu porady lekarskiej (PLN)

Kod grupy	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena (PLN)	Koszt leczenia – pers. NFZ
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	44,00

Koszt w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

6.5.3. Podsumowanie kosztów po progresji choroby

Łączny 7-dniowy oraz miesięczny koszt po progresji choroby przypadający na jednego chorego w ramieniu interwencji oraz komparatora zbiorczego prezentuje tabela poniżej.

Tabela 32.
Łączny koszt po progresji choroby (PLN)

Koszt 7-dniowy leczenia - perspektywa wspólna	Koszt 7-dniowy leczenia - perspektywa NFZ
36,37	31,52

6.6. Koszt leczenia paliatywnego

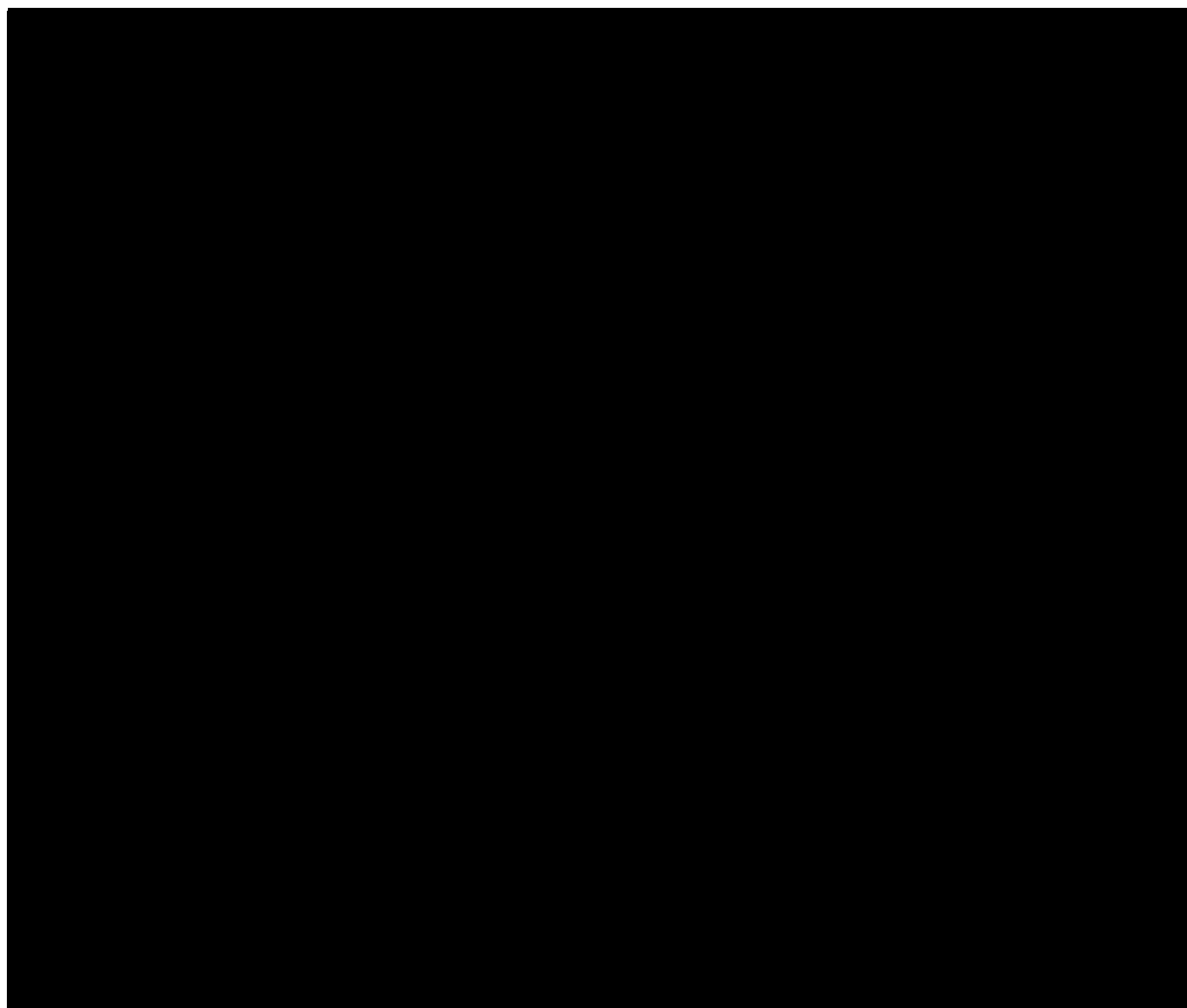
W analizie założono, iż chorzy w ramach leczenia paliatywnego otrzymywać będą opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej oraz hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie raportu *Ciałkowska-Rysz 2018* określono, że średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni. Przyjęto, iż 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. Zatem ostatecznie w analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 534,22 PLN. Uwzględniając liczbę dni hospitalizacji chorego oraz udział chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym i w oddziale medycyny paliatywnej określono, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi 6 944,87 PLN.

6.7. Całkowity koszt różniący

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

Tabela 33.

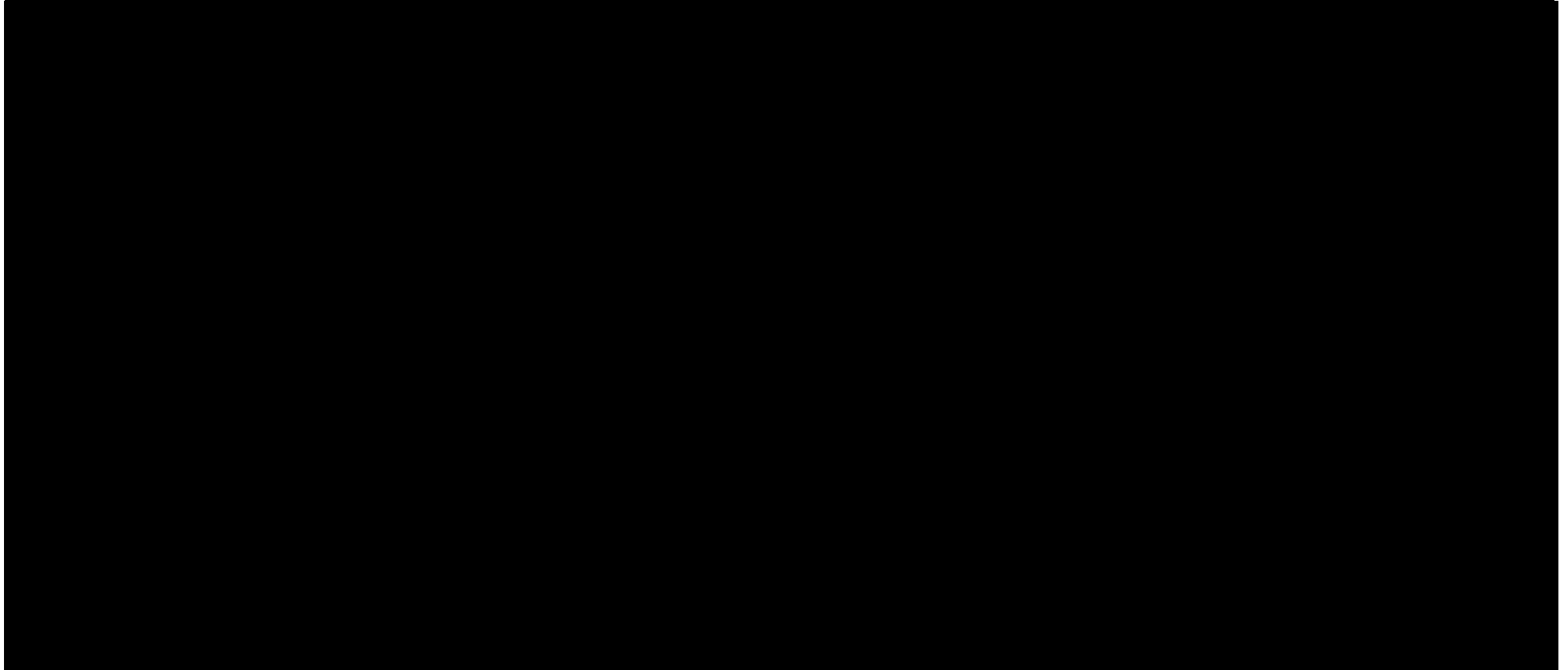
Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

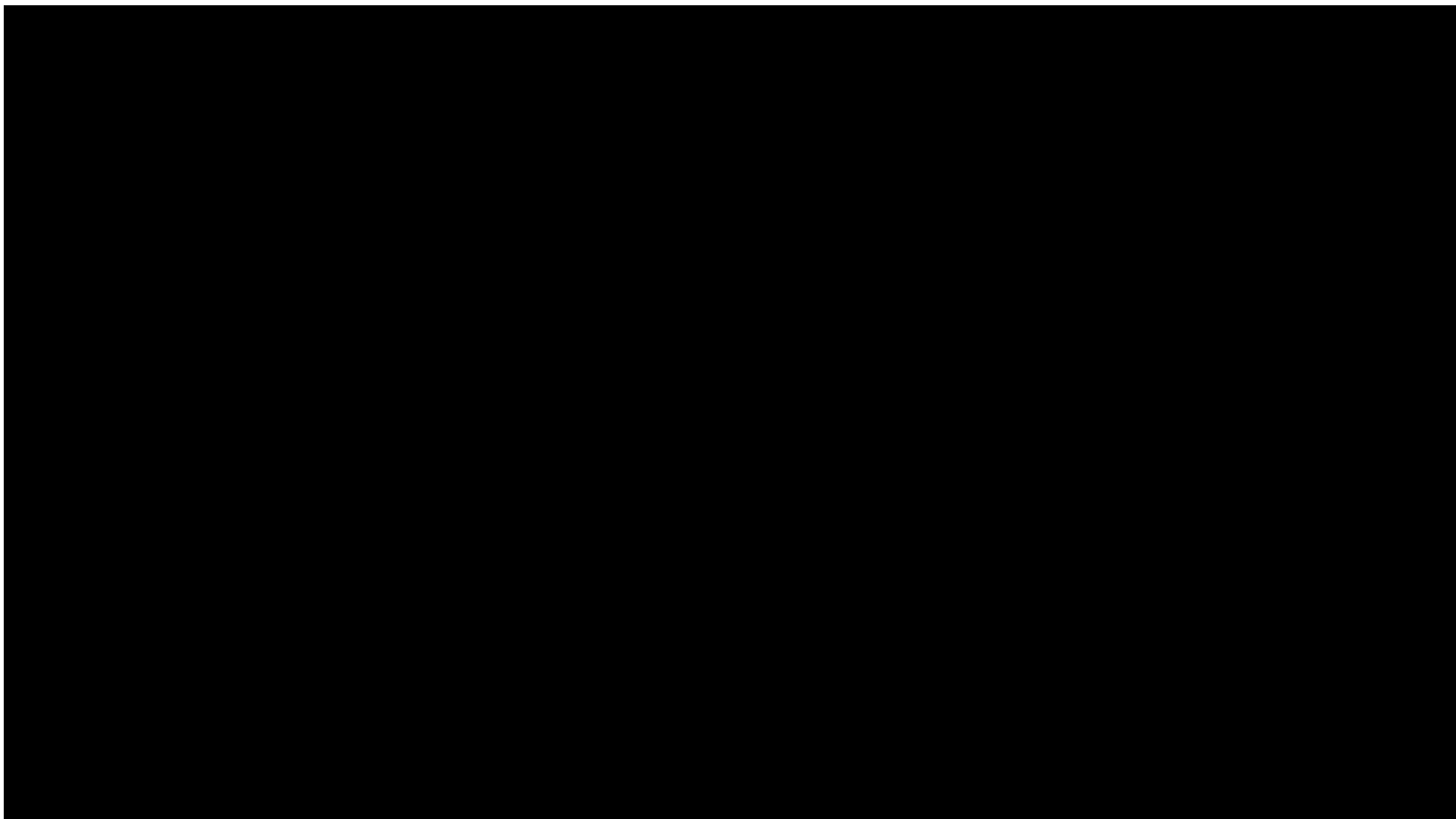


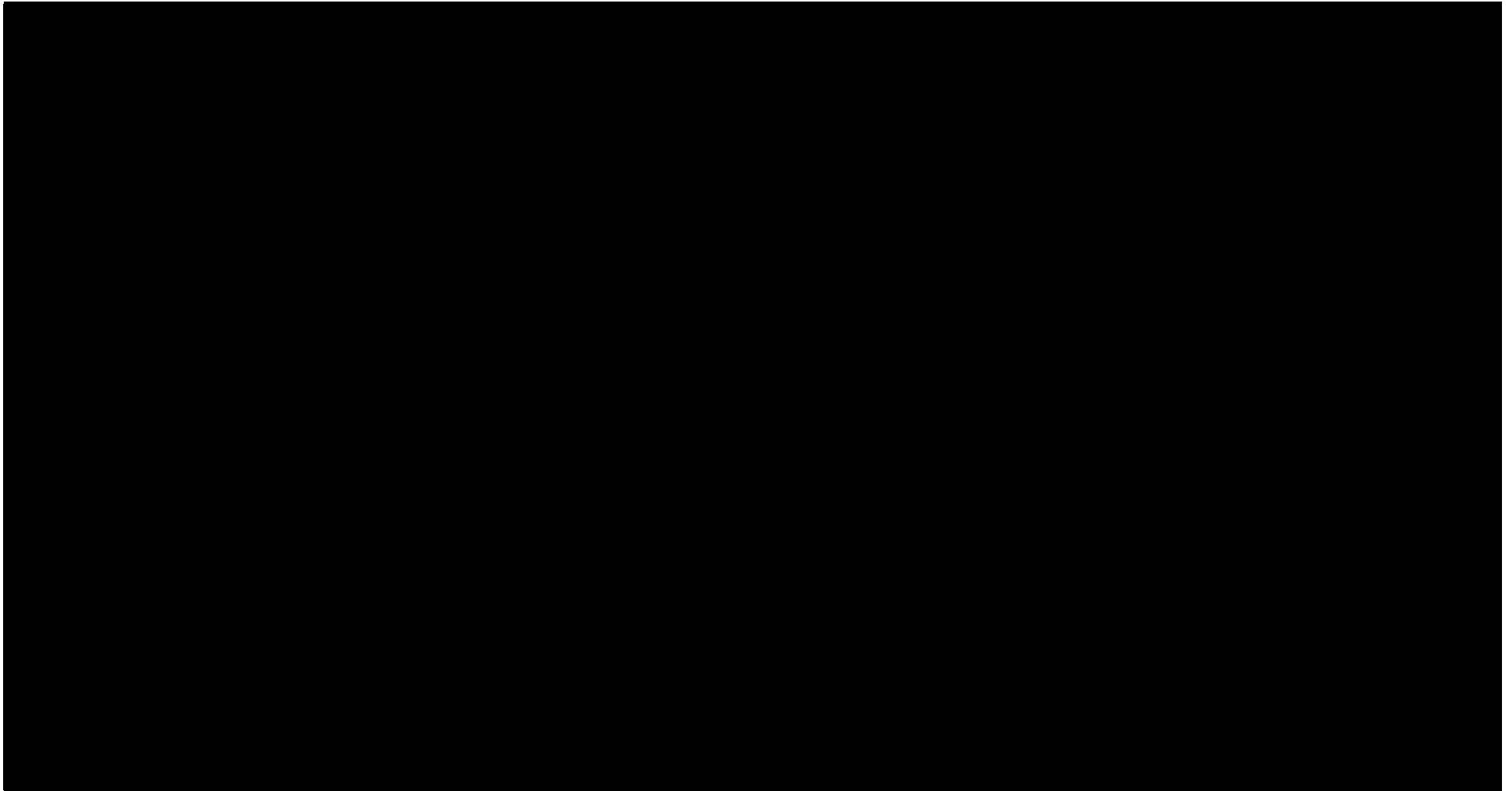
7. Założenia i dane wejściowe

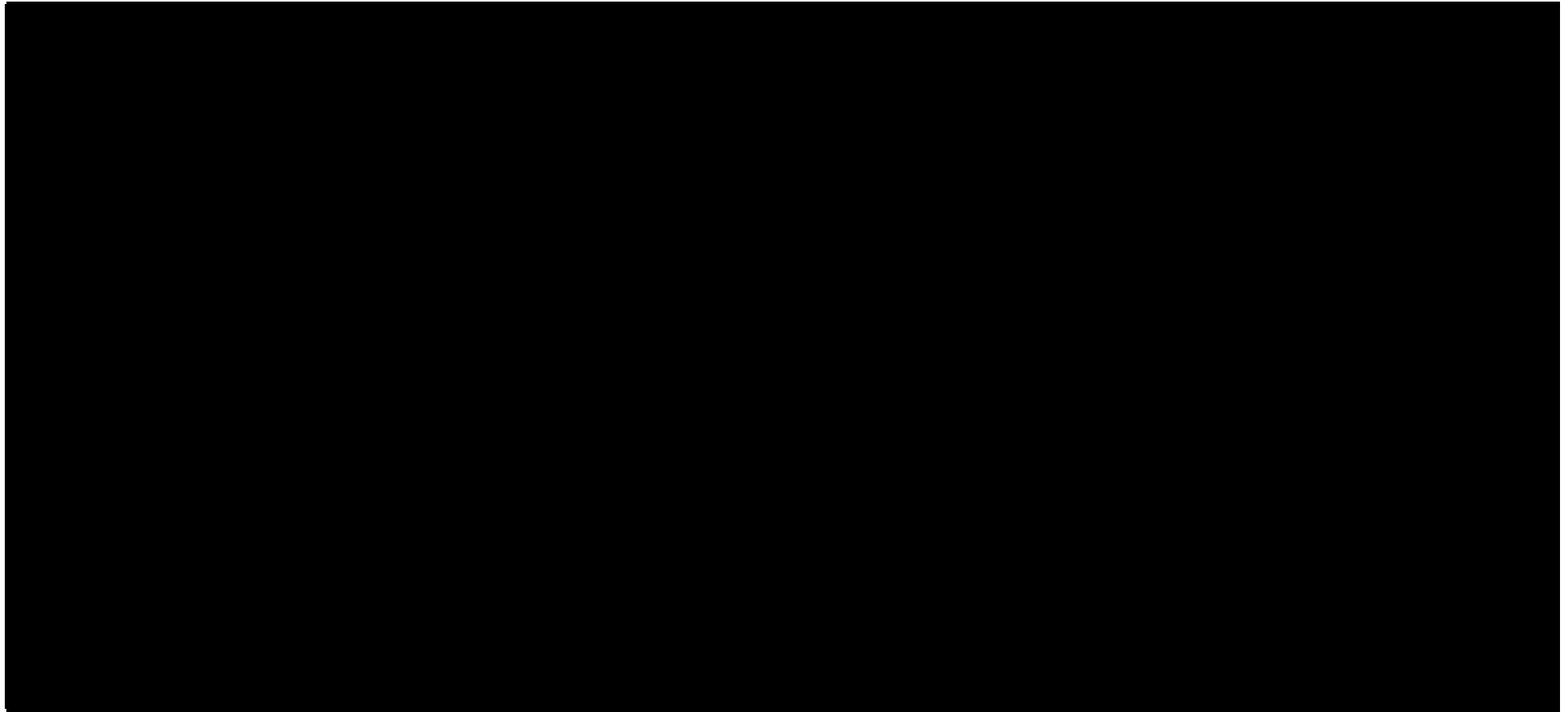
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

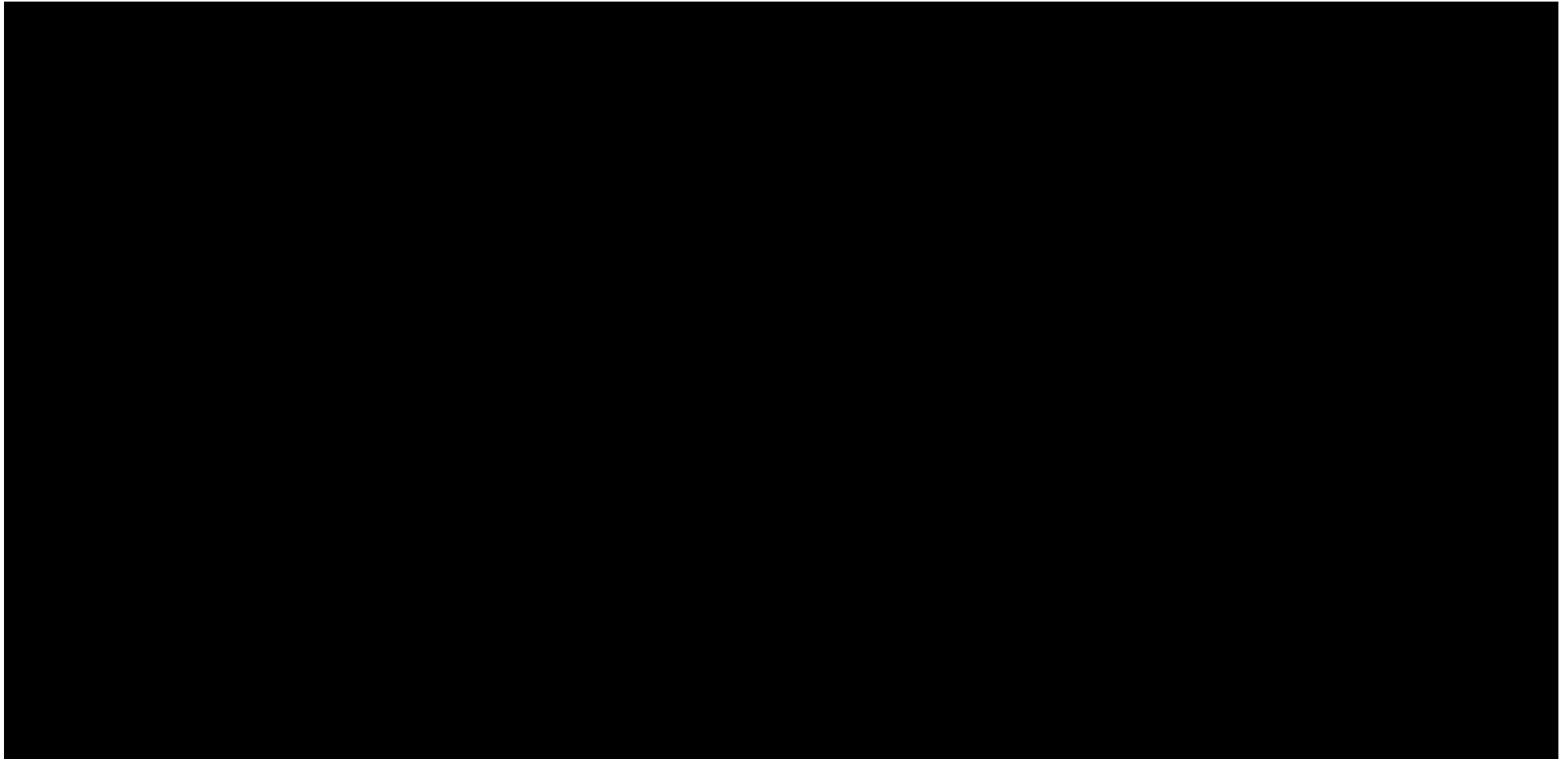
Tabela 34.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

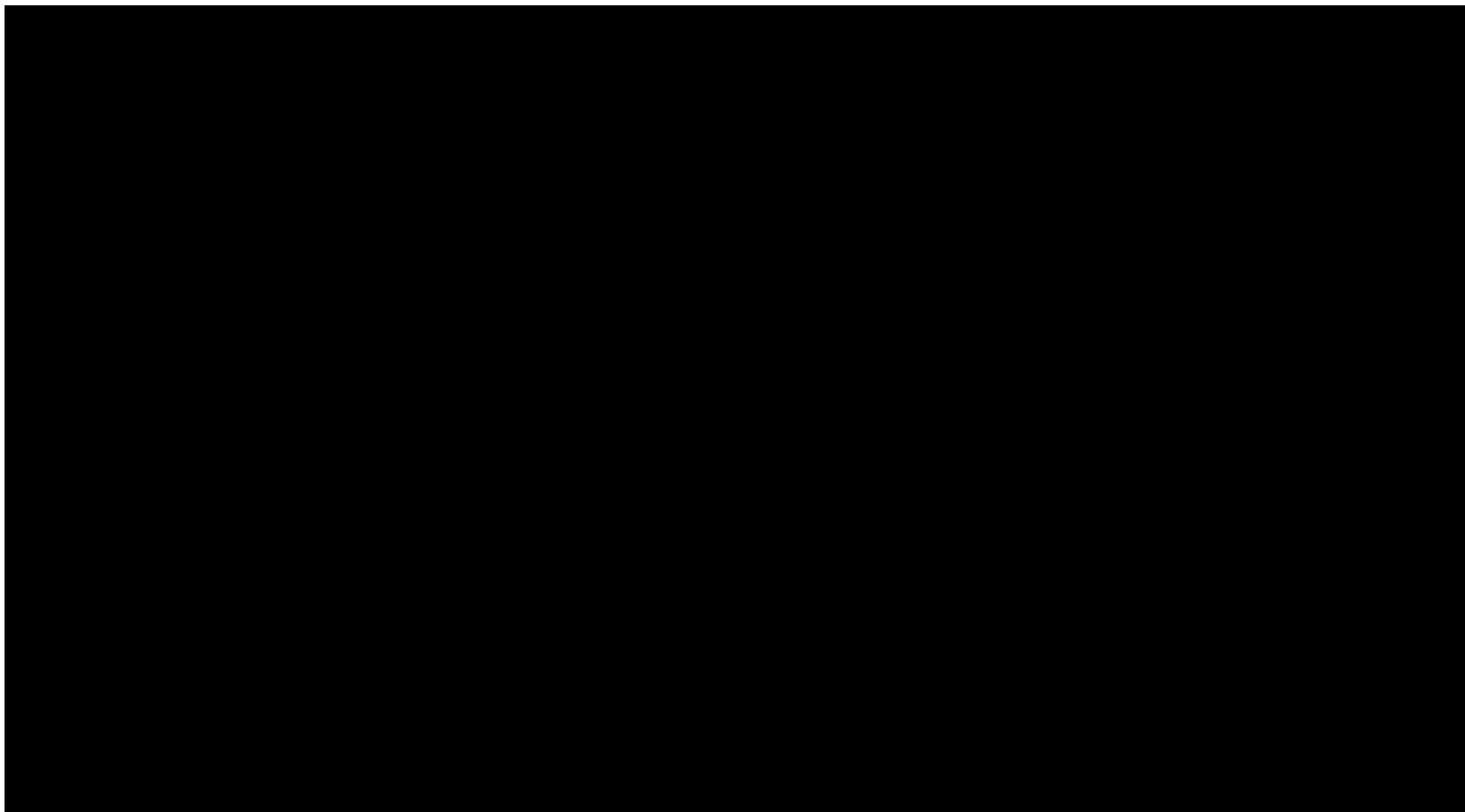


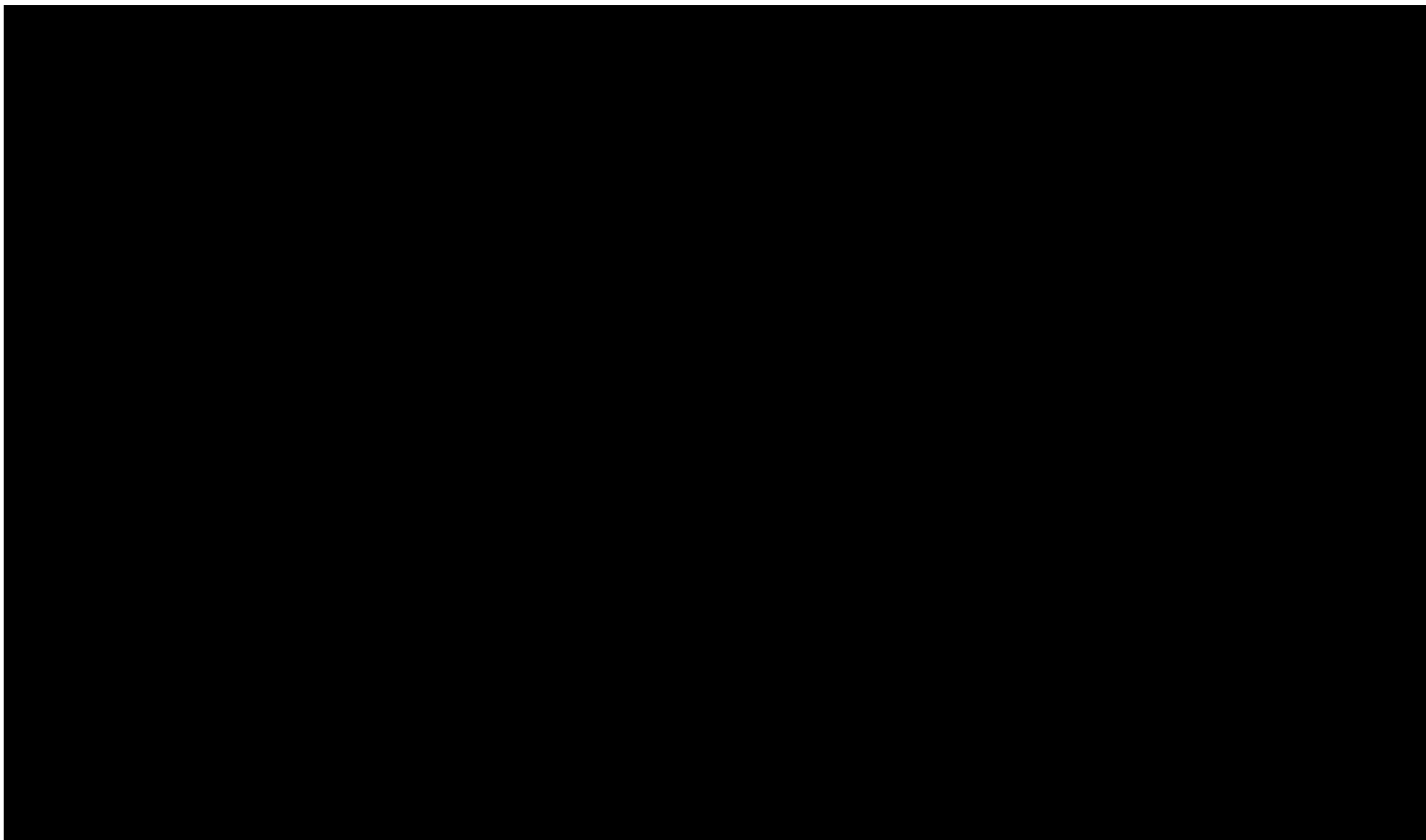


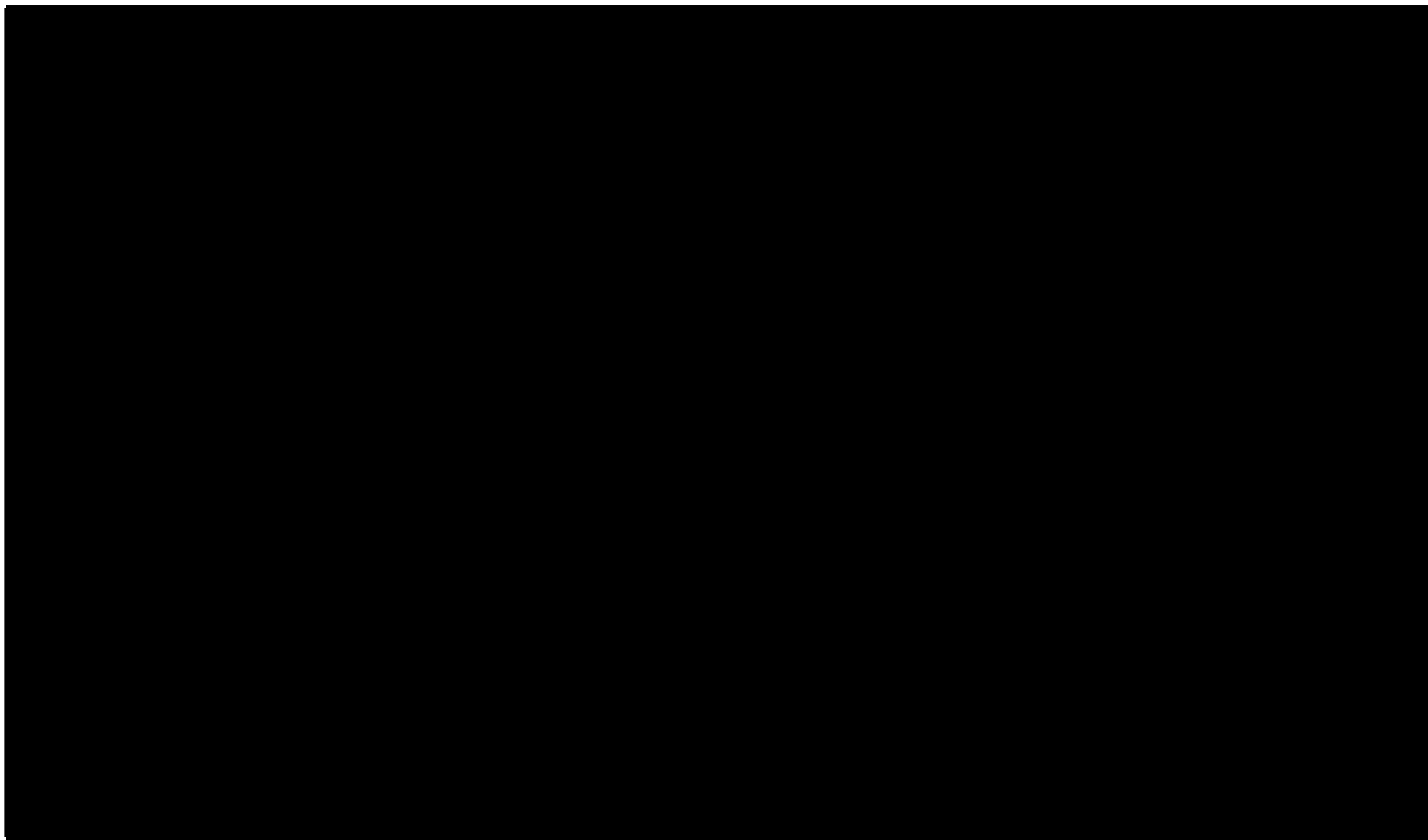


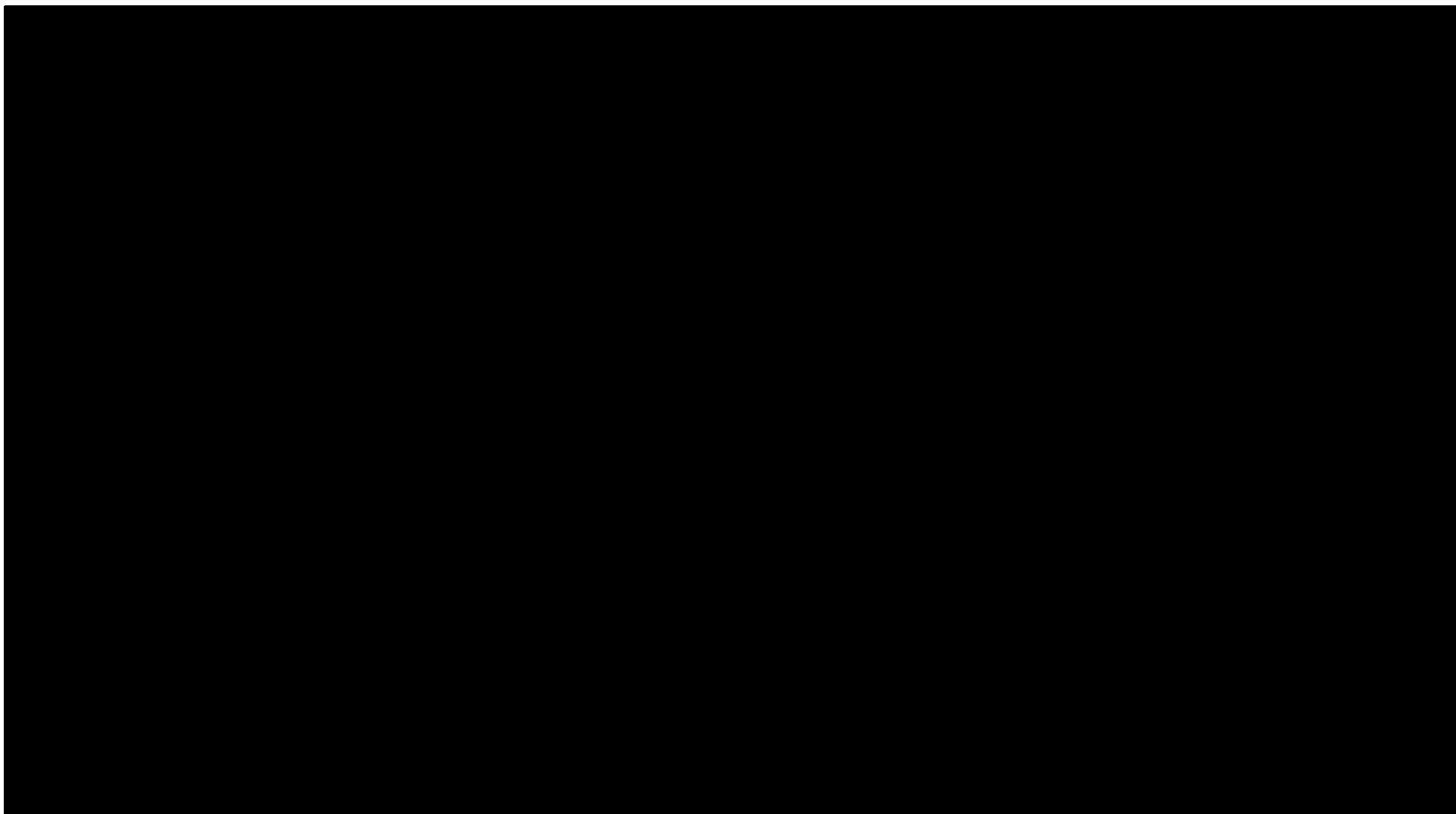


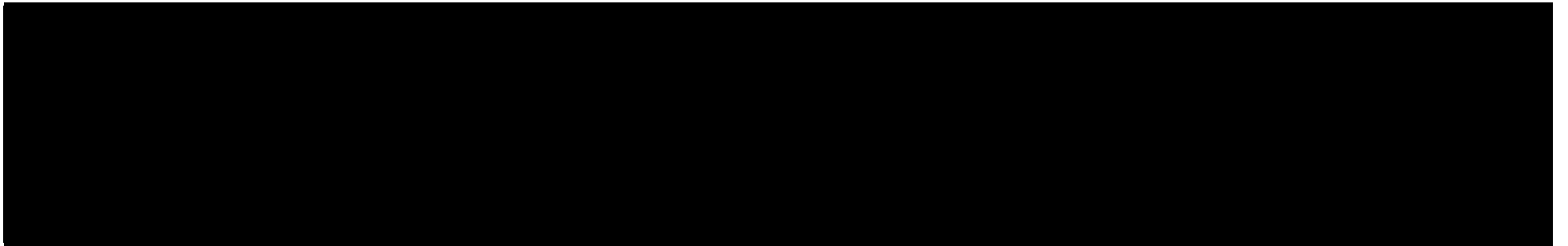












8. Wyniki analizy

8.1. 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.


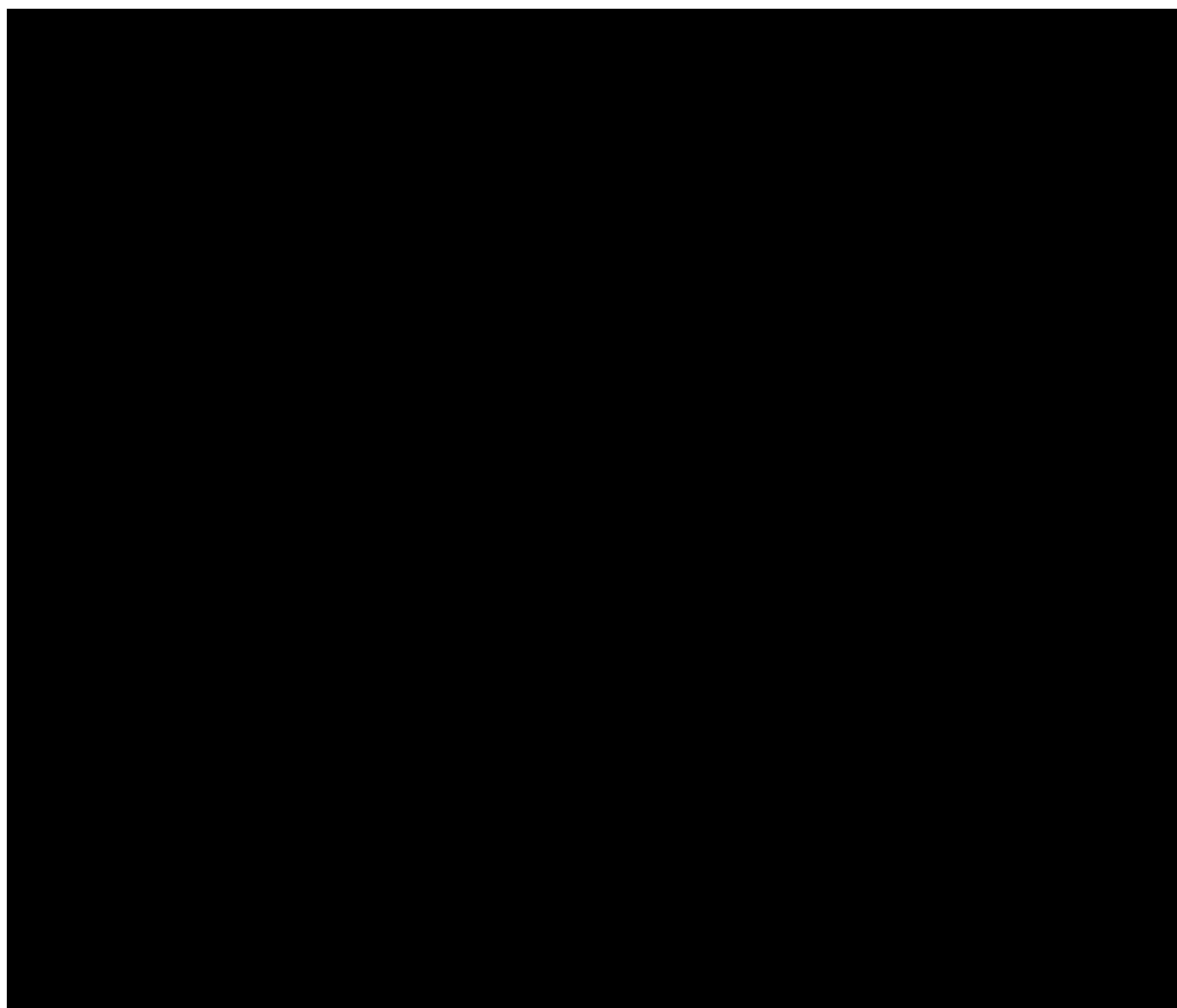
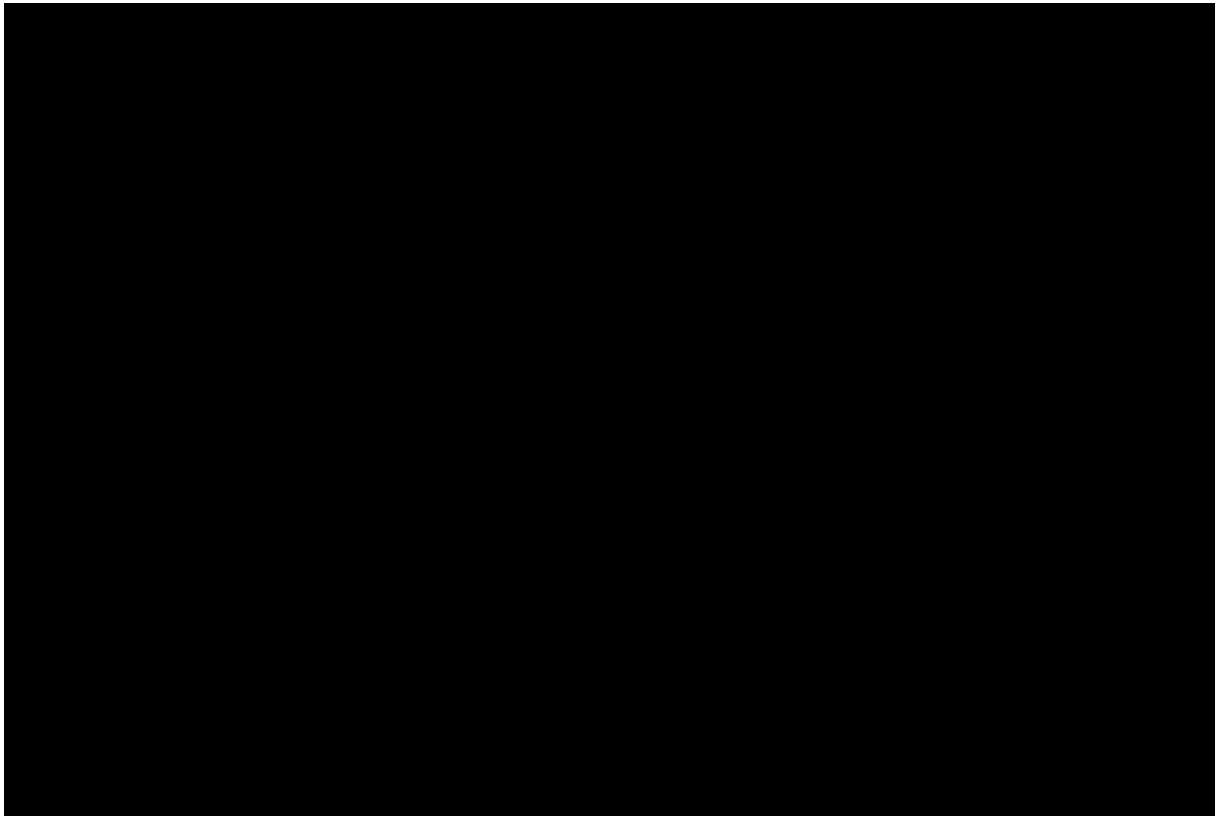
Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej 

Tabela 35.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora zbiorczego





*Uwzględnia koszt opieki paliatywnej

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

Tabela 36.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku

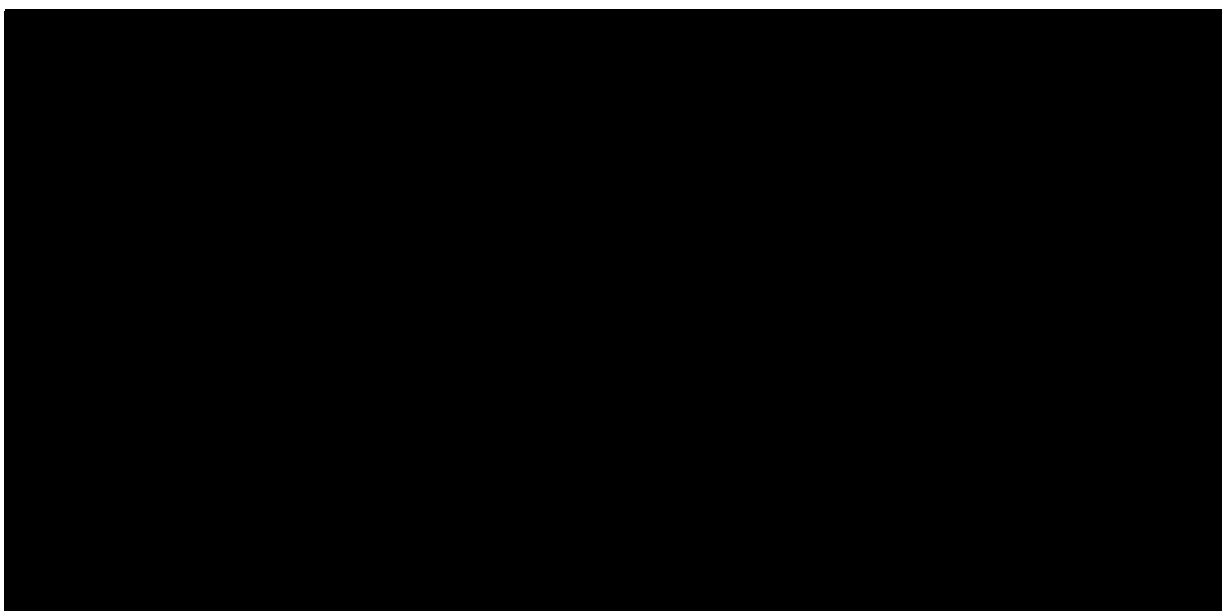
8.1. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów.

Następnie, na tej podstawie oszacowano urzędową cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest równy kosztowi technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Tabela 37.
Wyniki analizy CUR



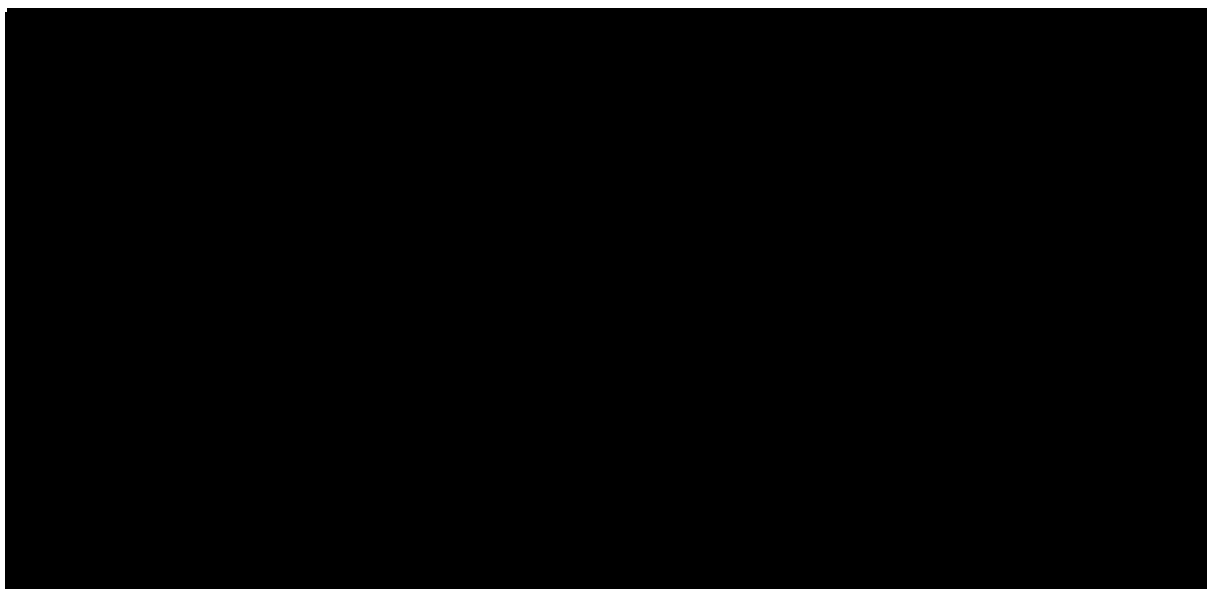
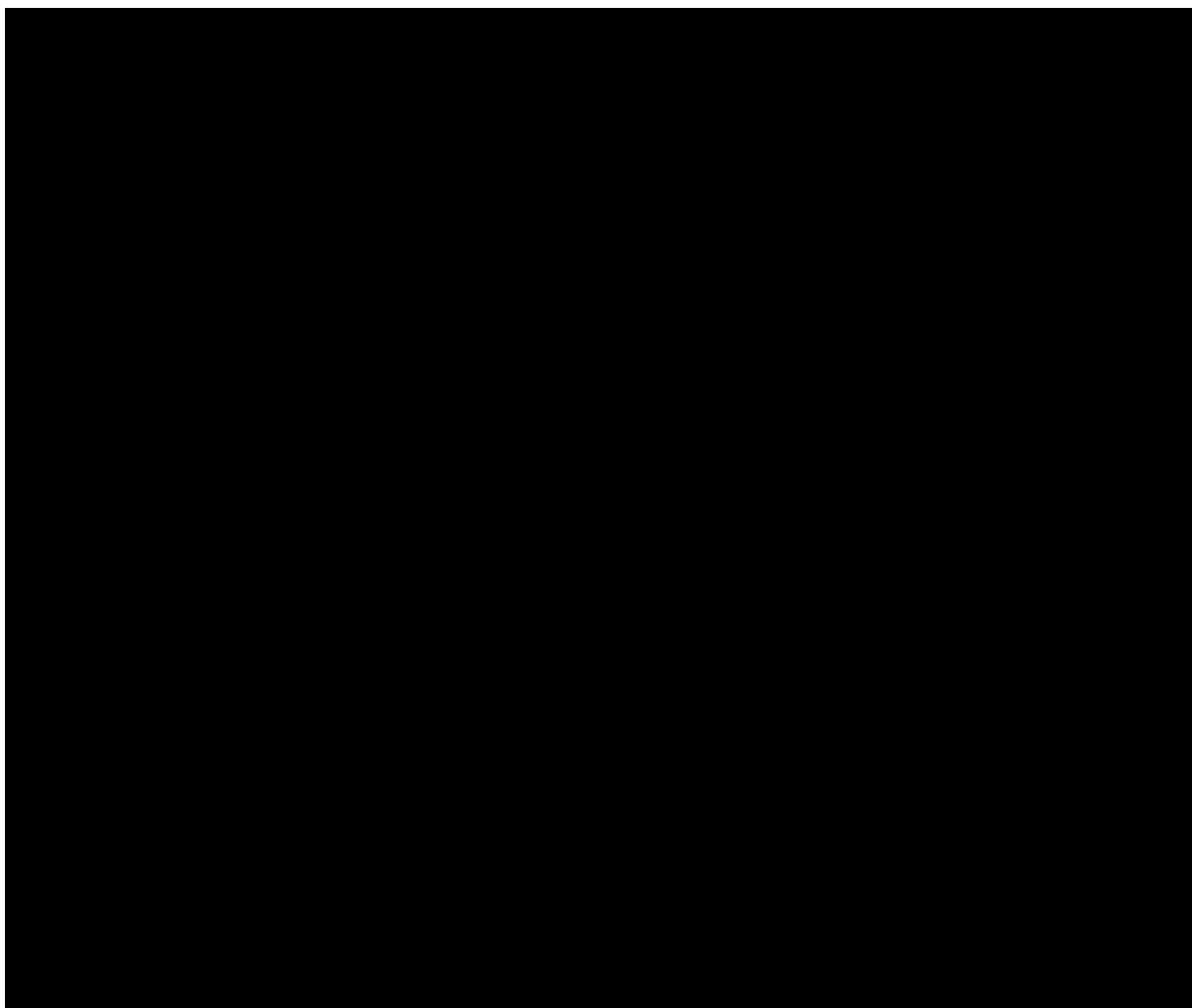


Tabela 38.

Wyniki analizy CUR 



9. 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.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

9.1. Analiza wartości skrajnych



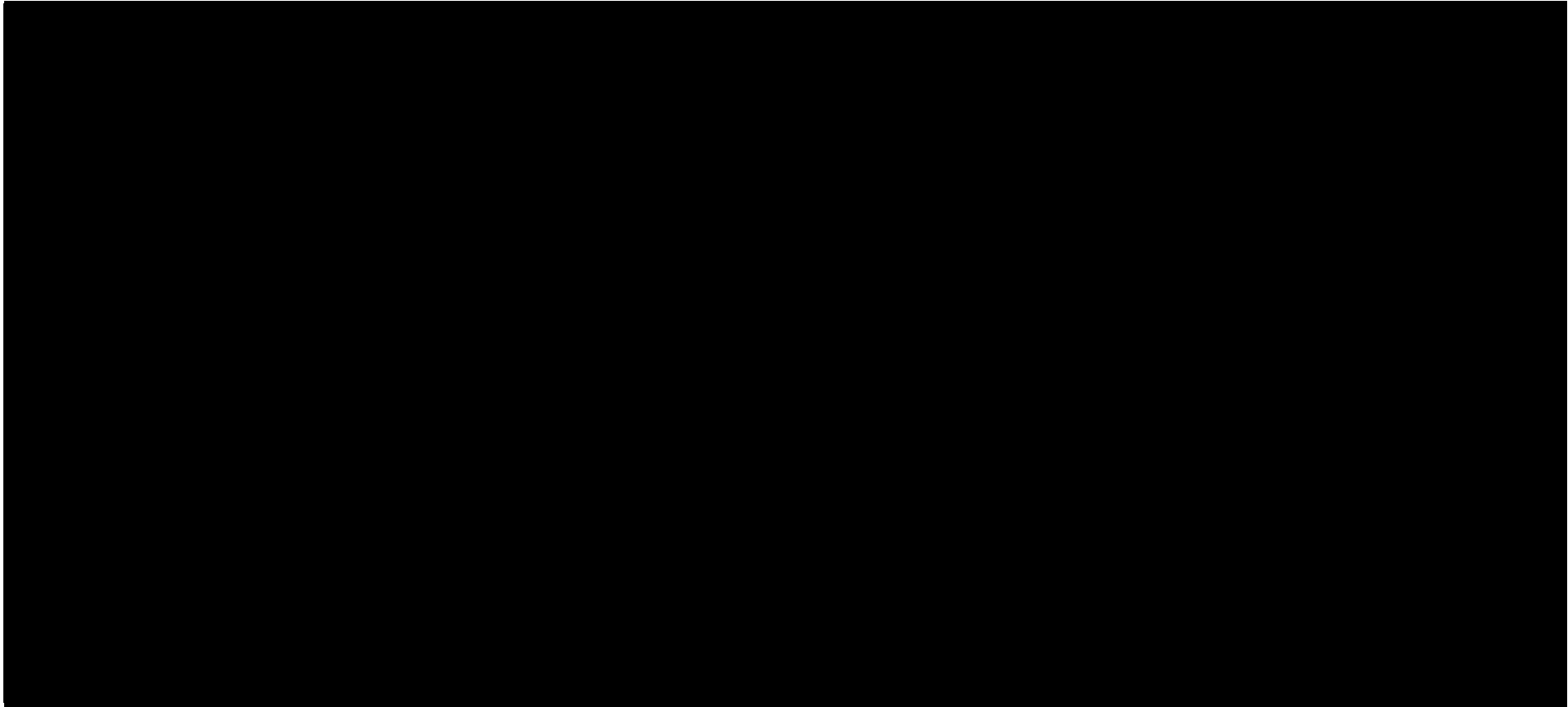
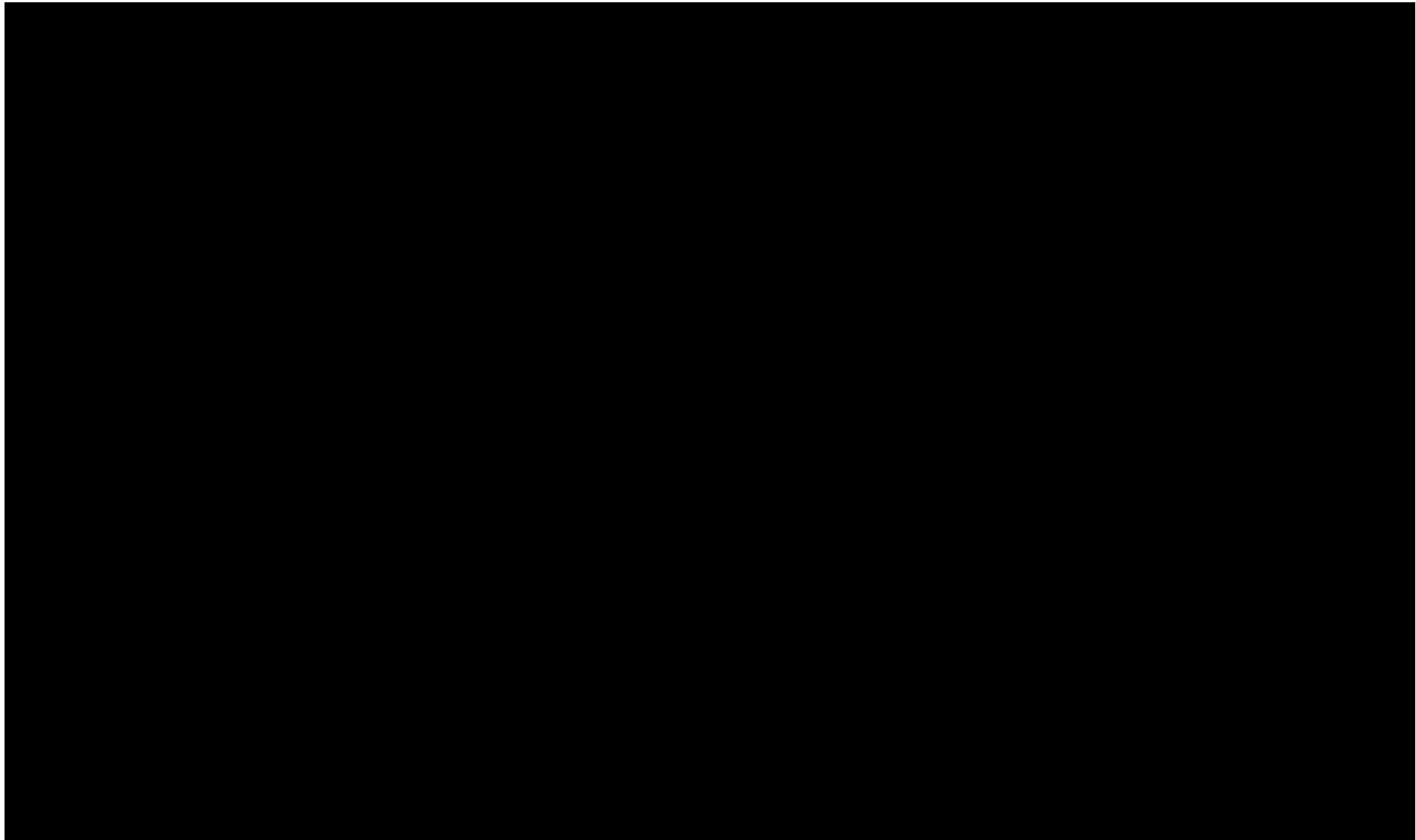
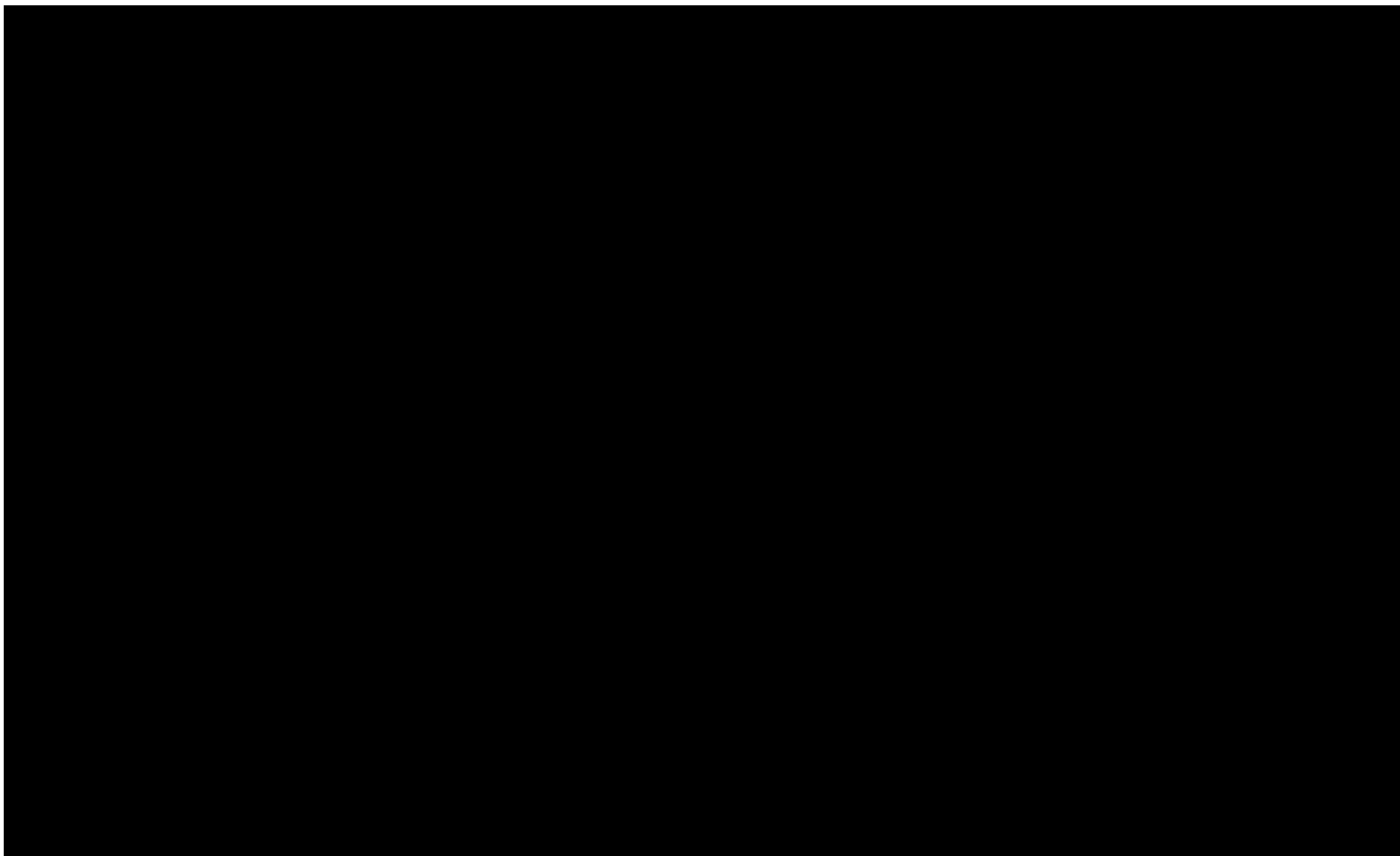
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, 


Tabela 39.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania entrektynib vs komparator zbiorczy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego







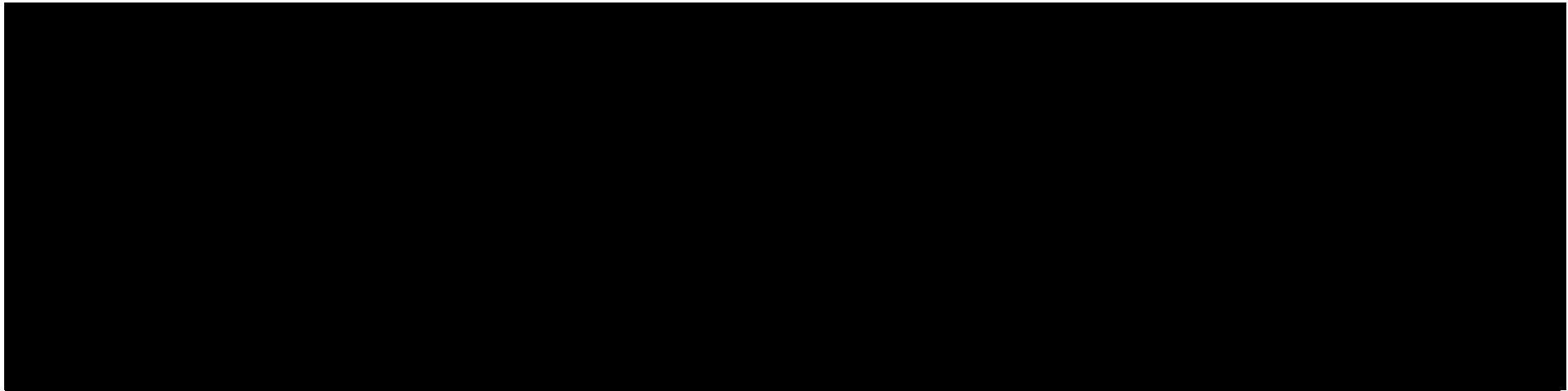
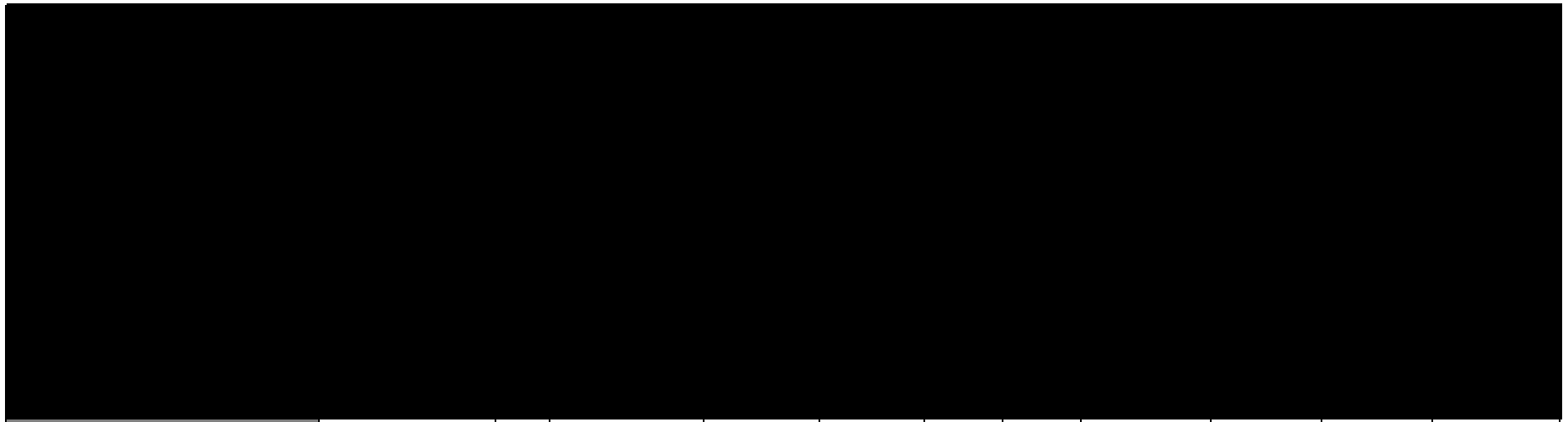
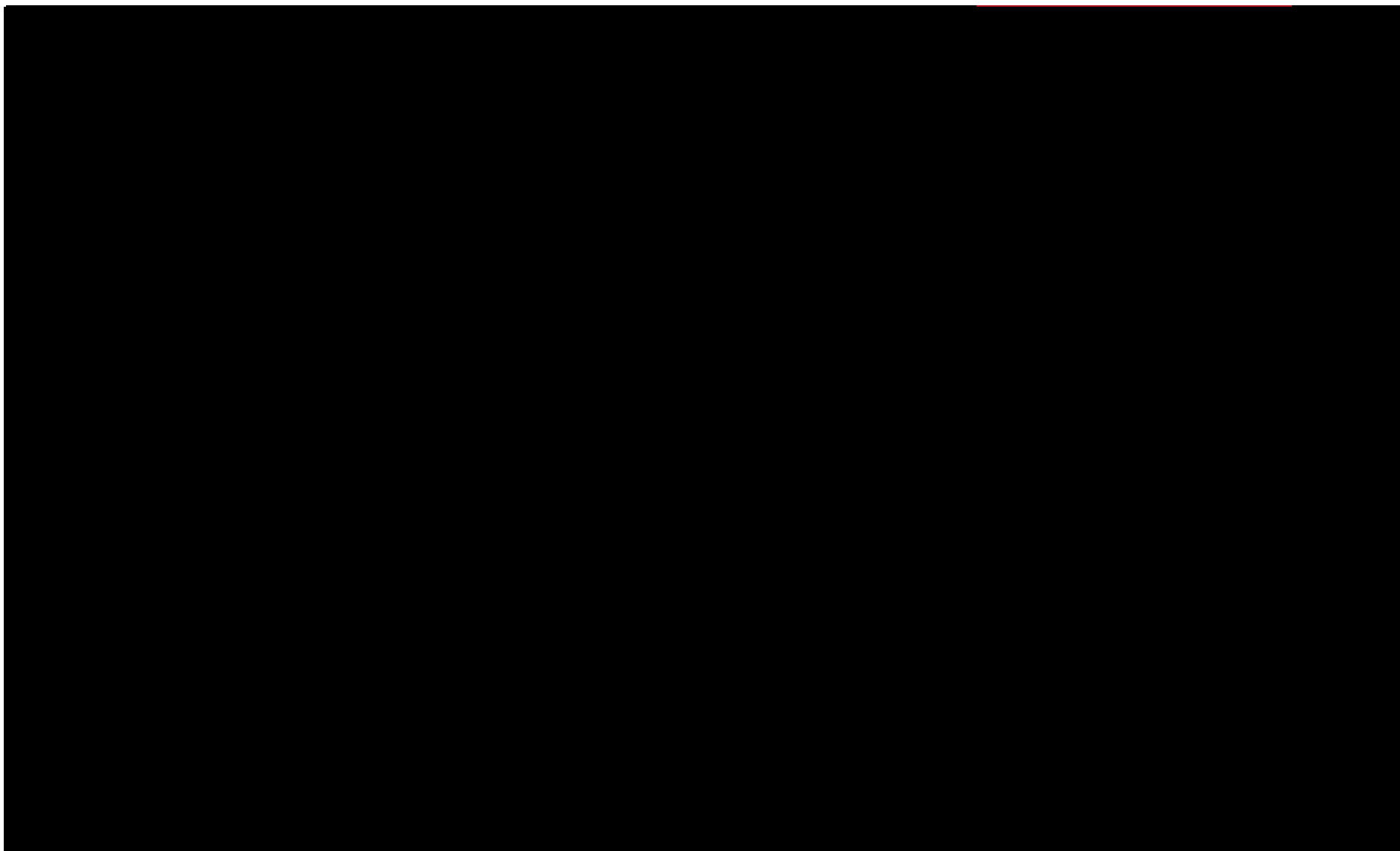
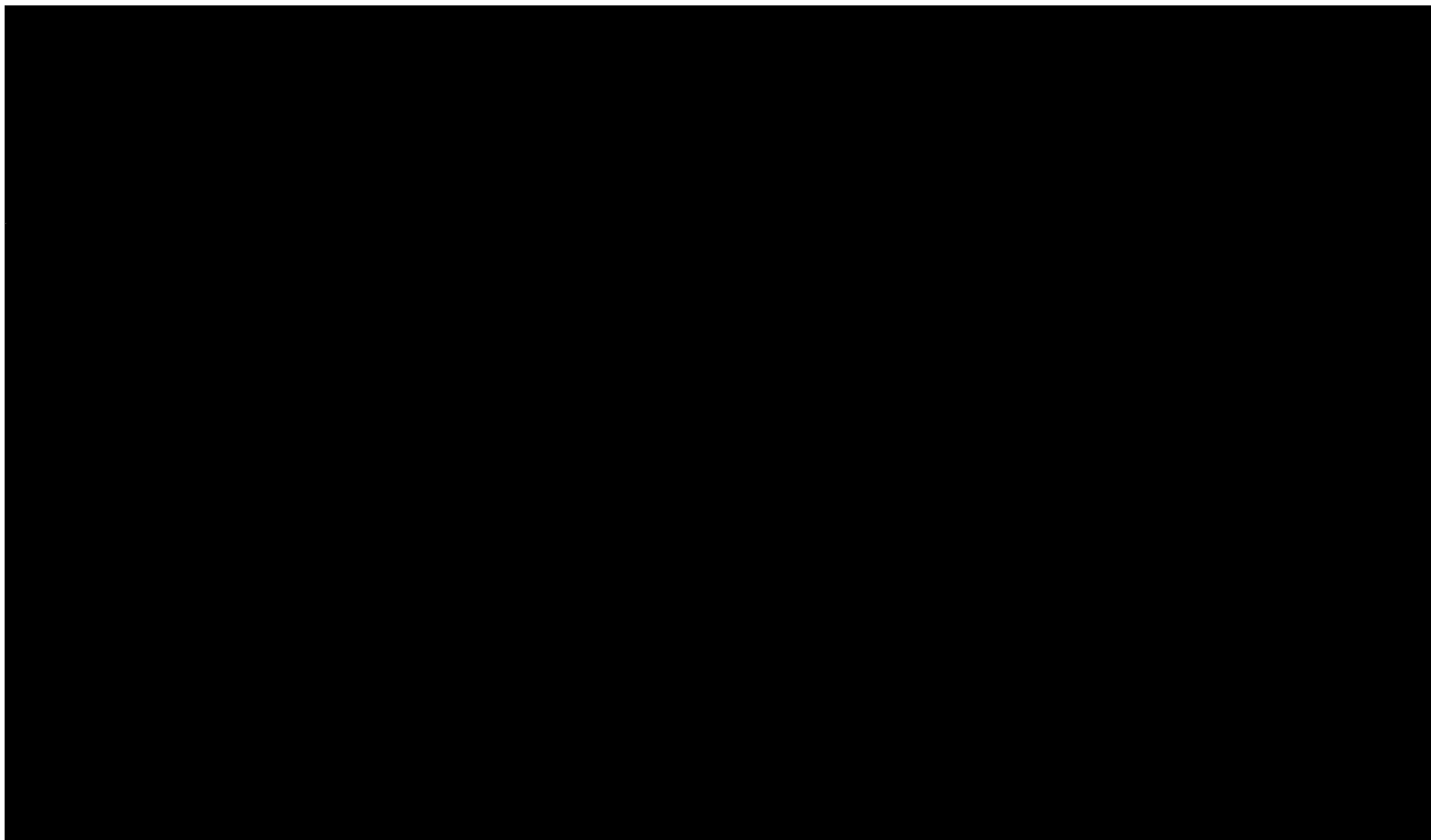


Tabela 40.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania entrektynib vs komparator zbiorczy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego







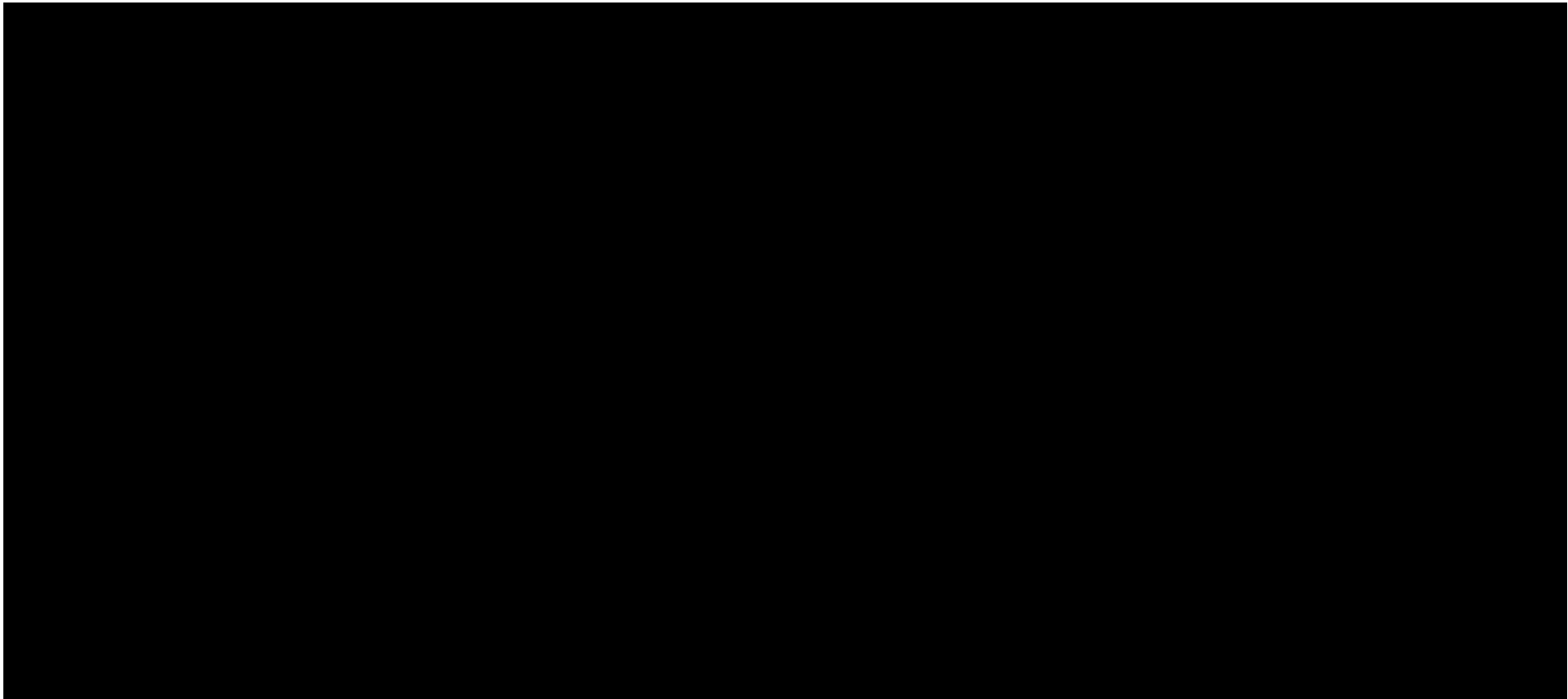
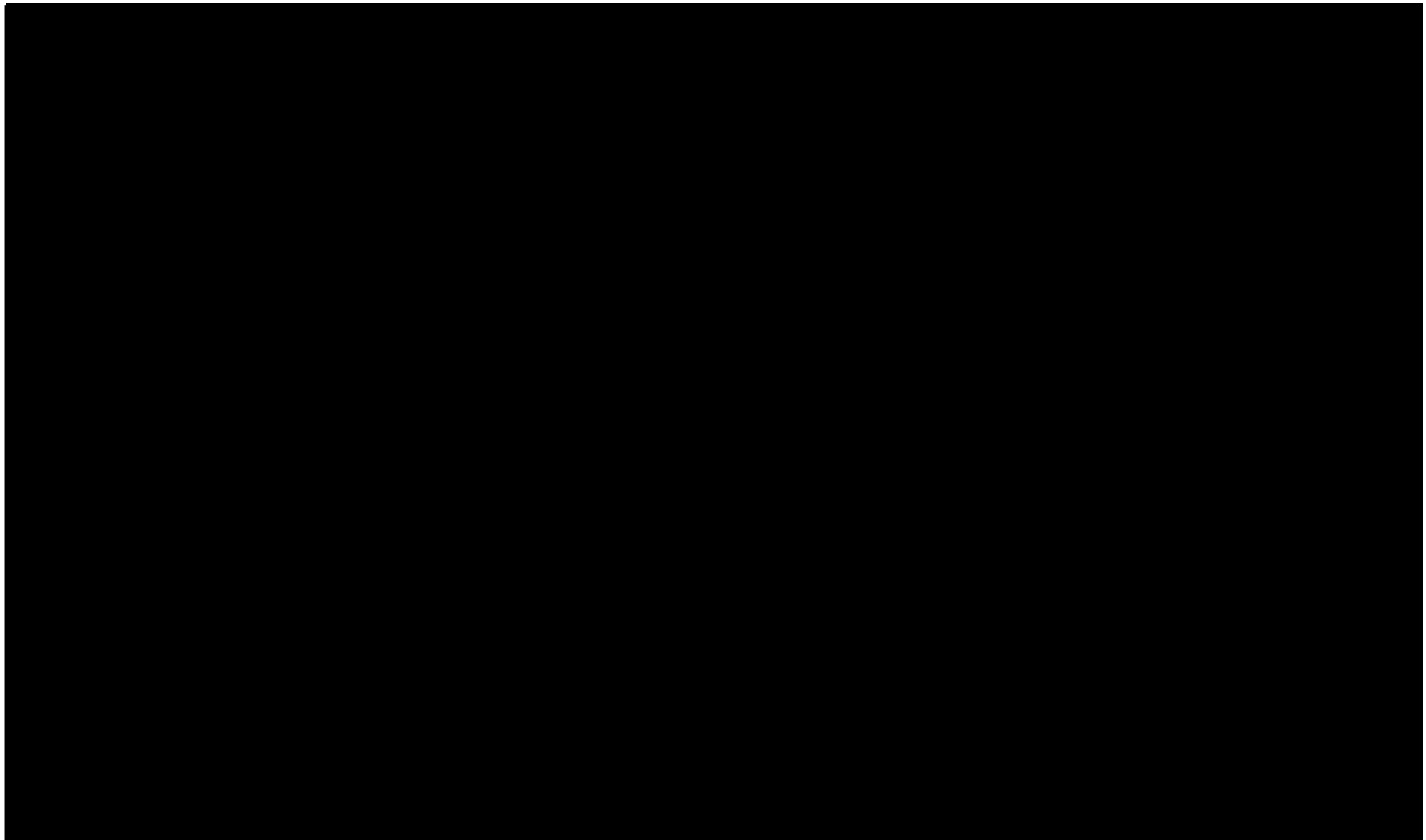
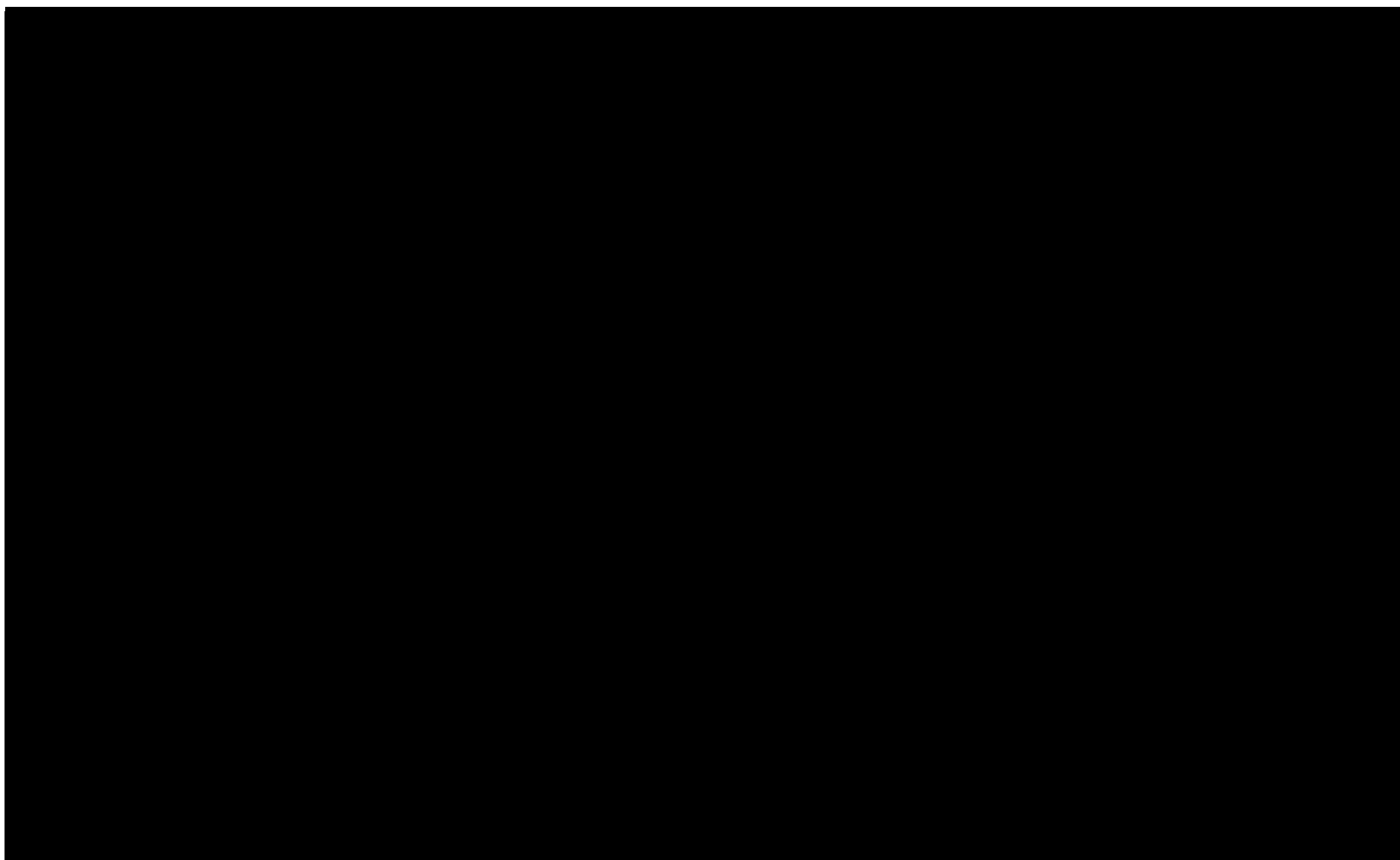


Tabela 41.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania entrektynib vs komparator zbiorczy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – ██████████ w perspektywie wspólnej





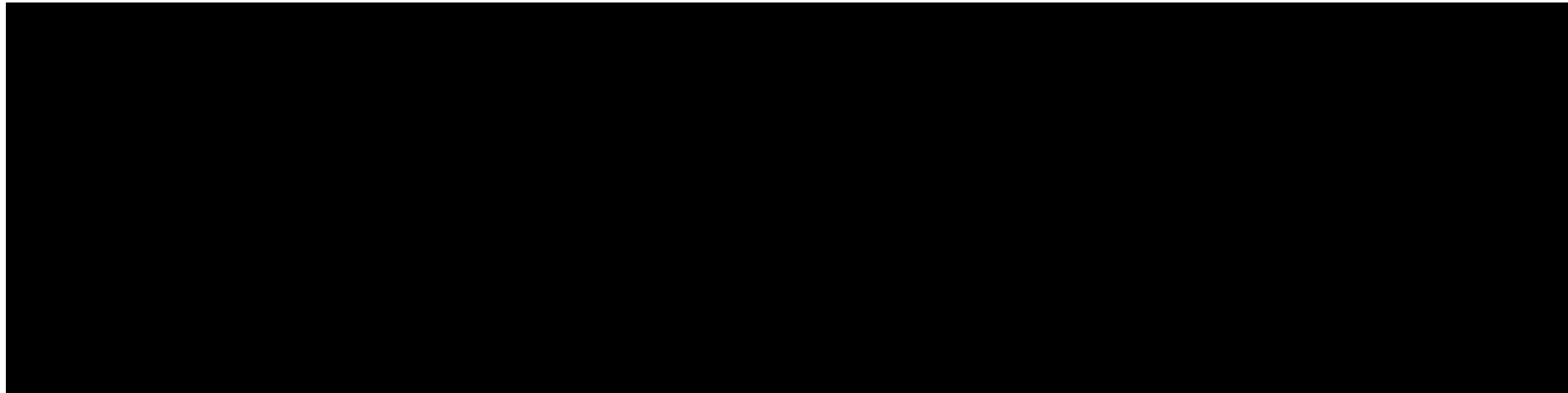
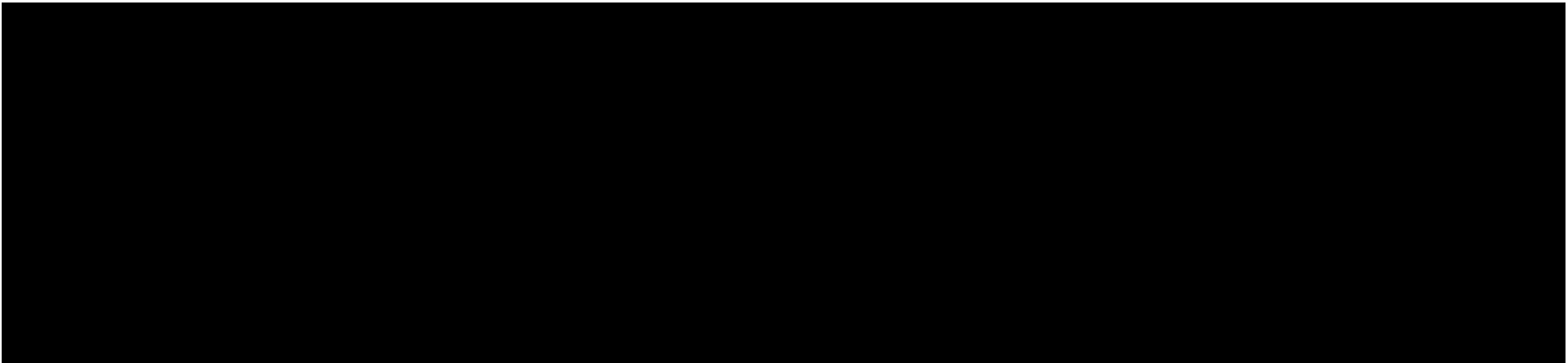
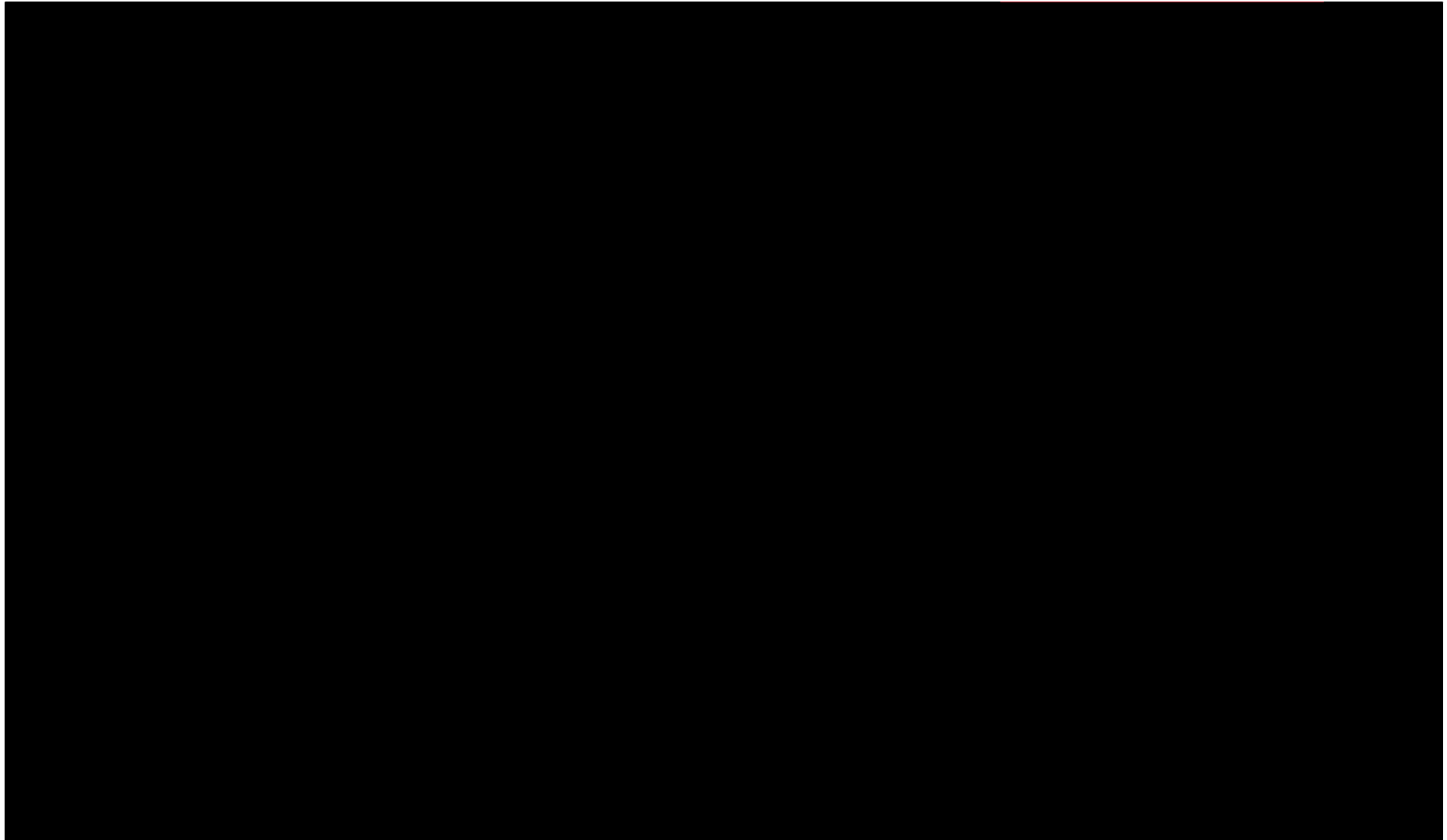
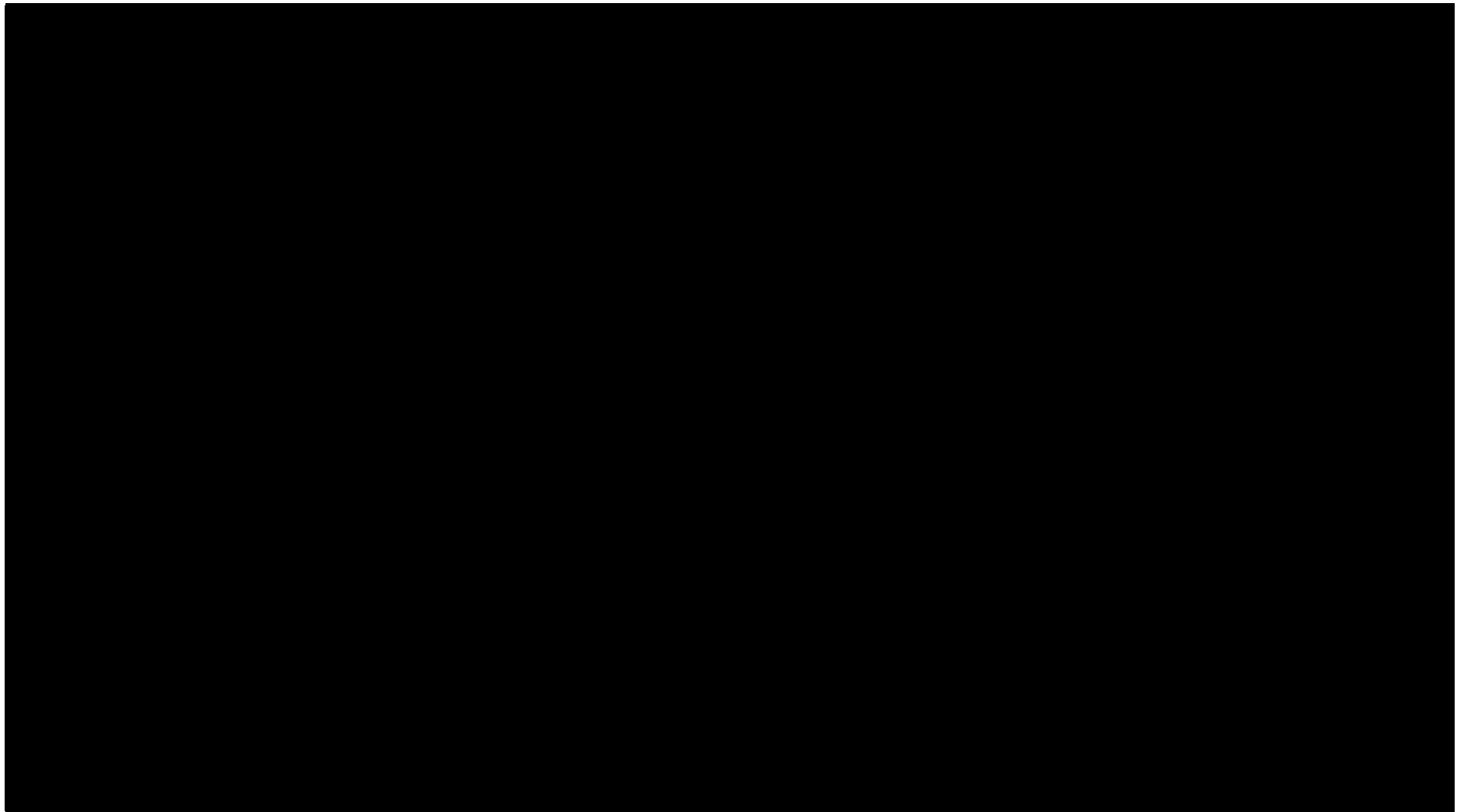


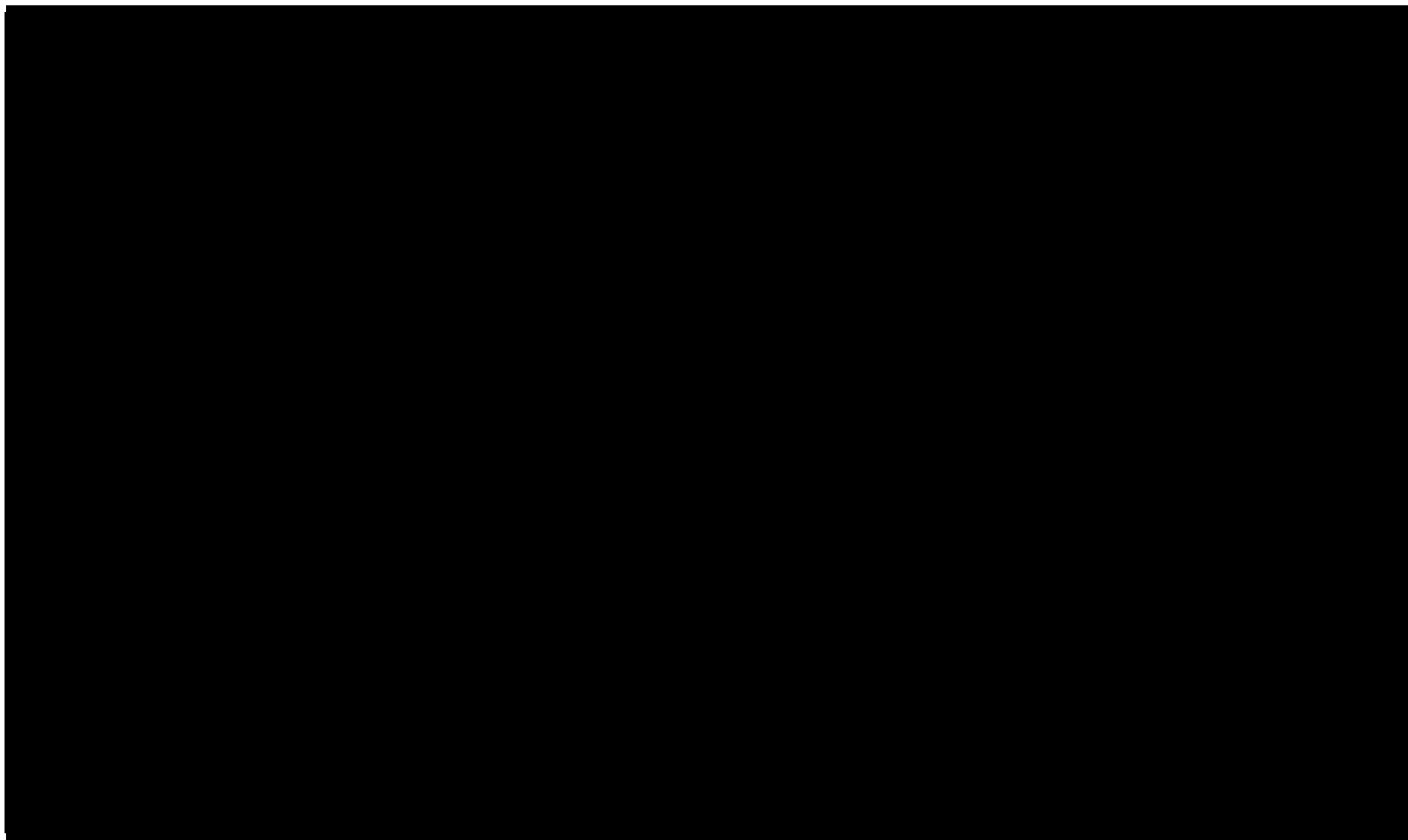
Tabela 42.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania entrektynib vs komparator zbiorczy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [redacted] w perspektywie wspólnej









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

[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

Tabela 43.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

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

Tabela 44.

Porównanie wartości z analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego, w [REDACTED] z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

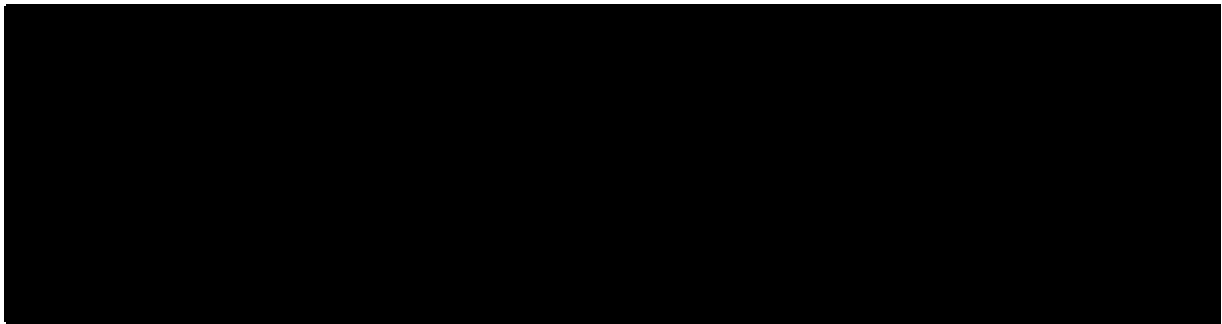
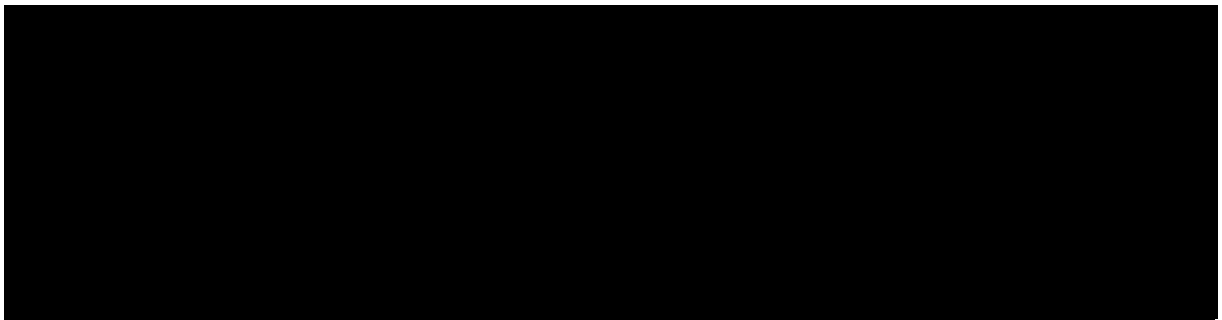


Tabela 45.

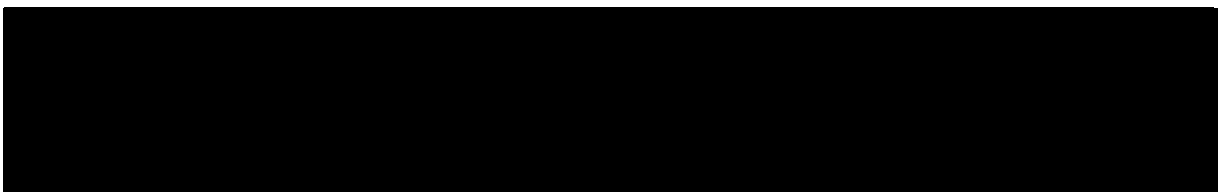
Porównanie wartości z analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie bez RSS z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości



Wyniki w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 46.

Porównanie wartości z analizy podstawowej w perspektywie wspólnej, [REDACTED] z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości



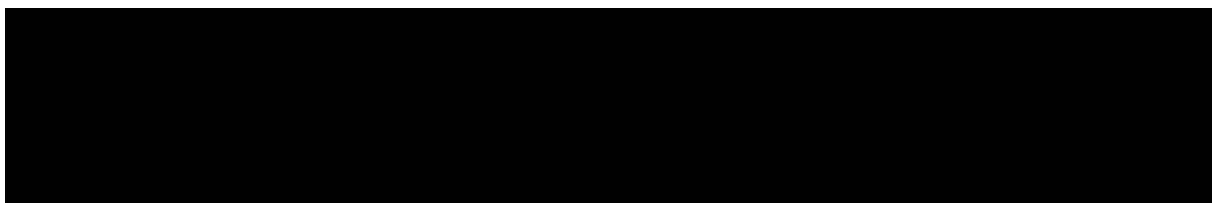
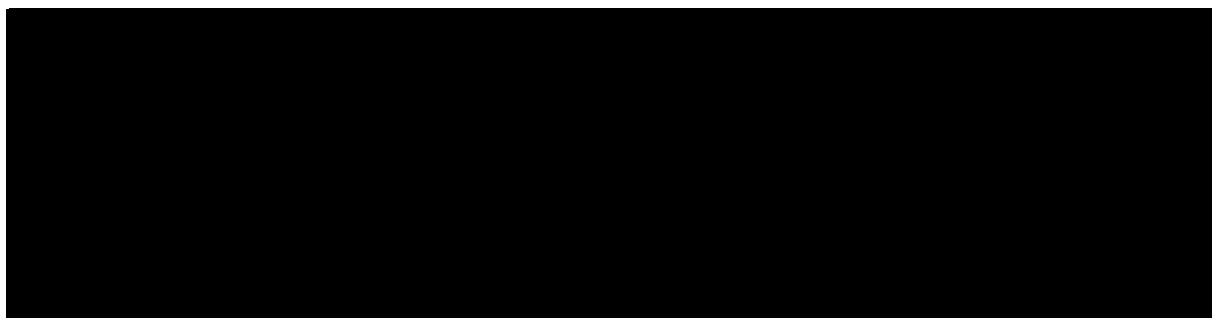


Tabela 47.

Porównanie wartości z analizy podstawowej w perspektywie wspólnej, [redacted] z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości



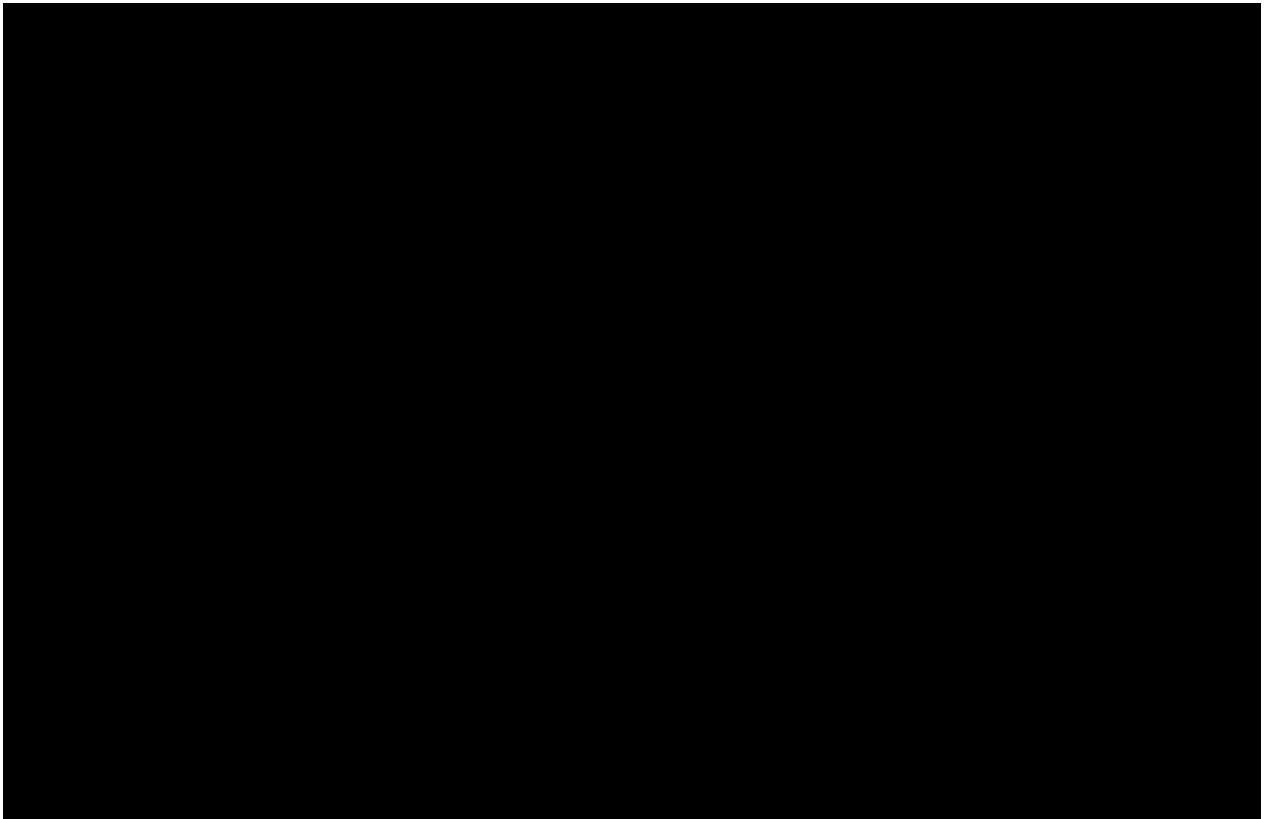
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, w perspektywie płatnika publicznego [redacted], będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. [redacted]

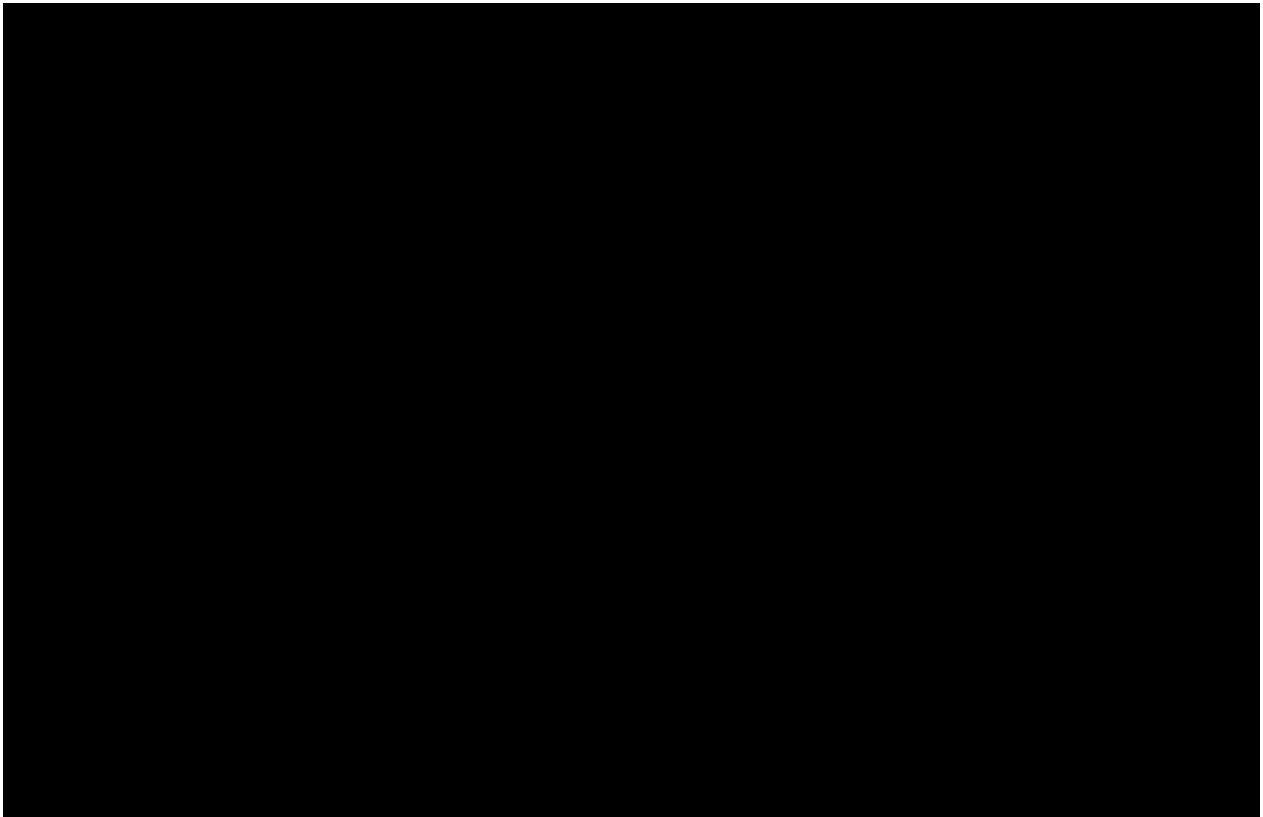


7.




Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.

8.



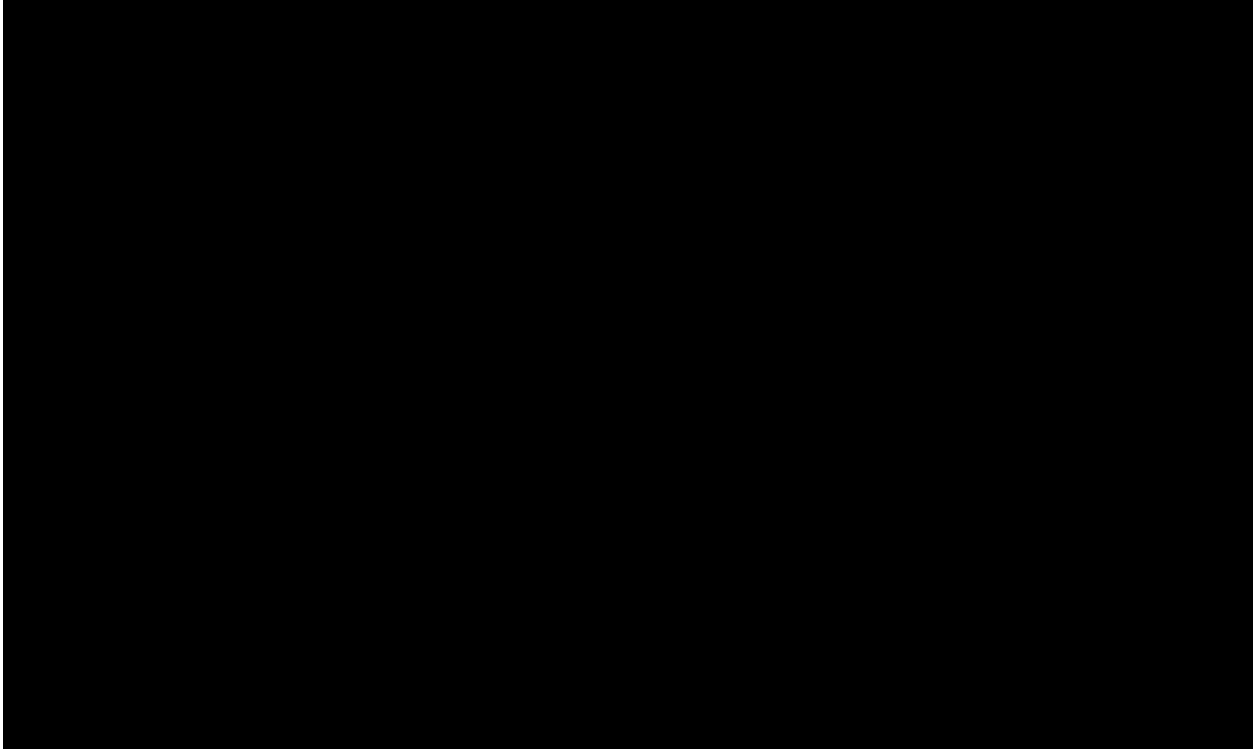
Wyniki w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników w perspektywie płatnika publicznego.

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywą opłacalności (CEAC), określającą z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego 





Rysunek 9.



11. Walidacja modelu

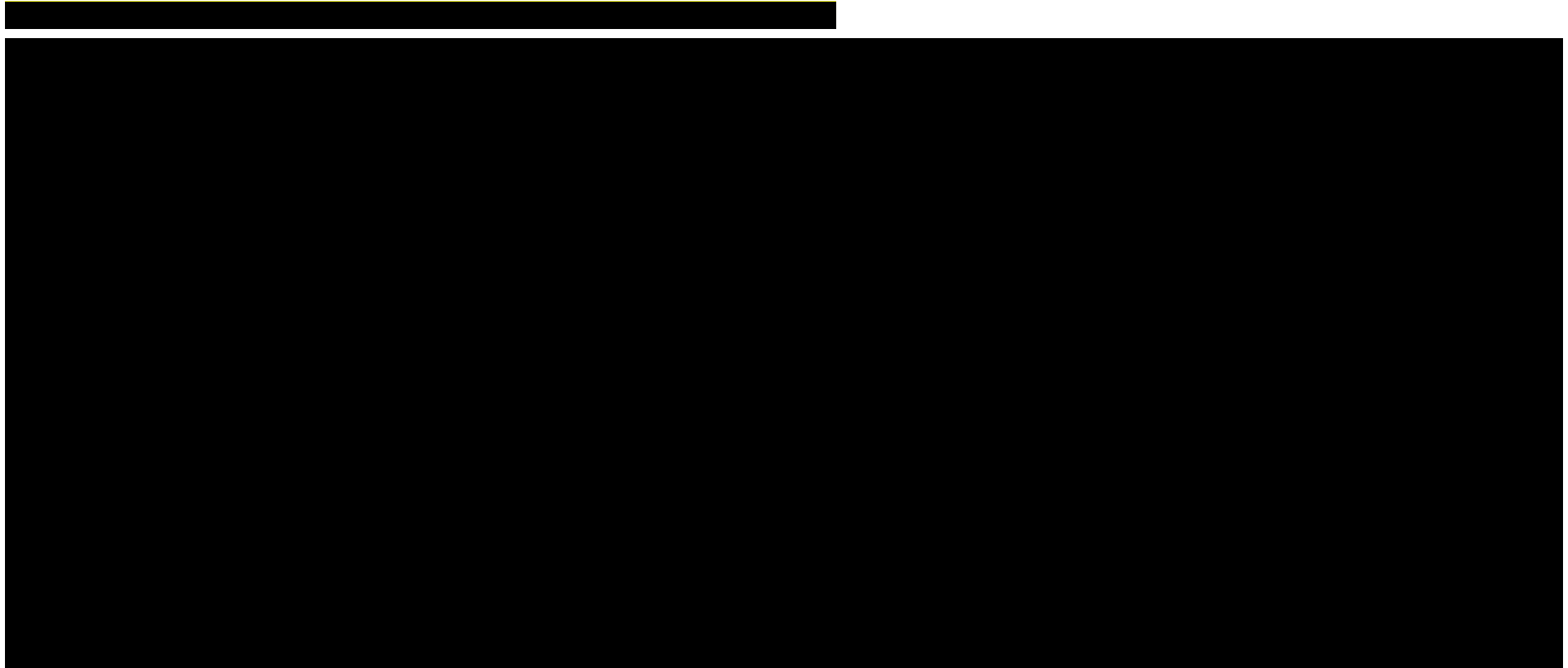
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 0.

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

11.1. Walidacja wewnętrzna

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

Tabela 48.



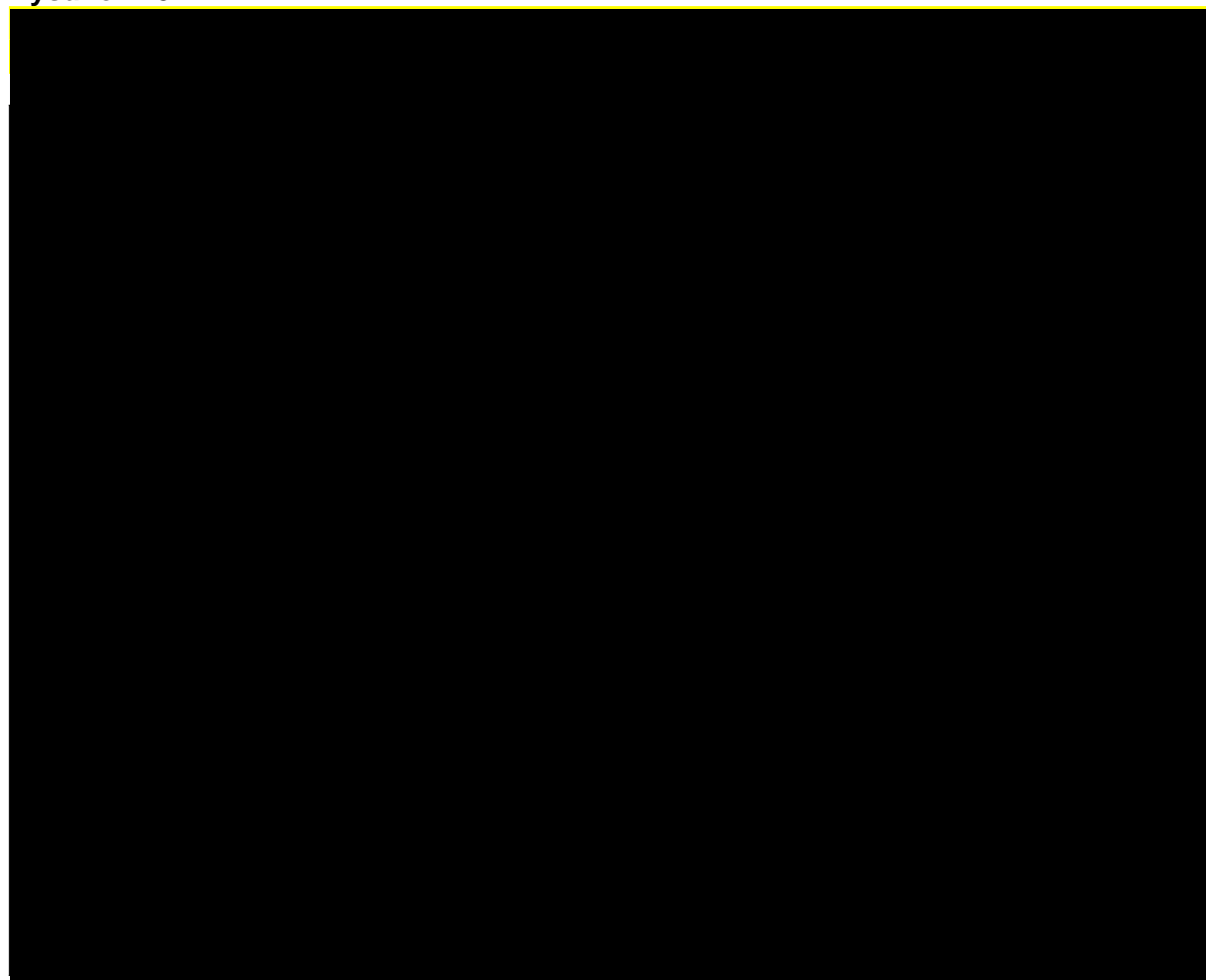
W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- odsetek chorych w stanie PFS + skumulowany odsetek chorych po progresji = odsetek chorych w stanie OS;
- odsetek chorych w stanie OS + odsetek chorych w stanie zgon = 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 10.



11.2. 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 *NICE 2020* oraz *Huygens 2023*, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

W analizie podstawowej, w publikacji *NICE 2020* współczynnik ICUR wyniósł 54 646 GBP (292 951,74 PLN⁴).

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 dożywotnym 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 entrektynibu. 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 entrektynibu, które dostarczył Wnioskodawca.

W publikacji *Huygens 2023* oceniono efektywność kosztową testowania wszystkich pacjentów pod kątem fuzji NTRK i leczenia pozytywnych przypadków z entrektynibem w porównaniu

⁴ Na podstawie danych NBP dotyczących kursu walutowego funta brytyjskiego z dnia 30.01.2023 r. - [Tabela nr 020/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-30 | Narodowy Bank Polski - Internetowy Serwis Informacyjny](#)

z brakiem testowania i standardową opieką (SoC) dla wszystkich pacjentów. Model ekonomiczny składał się z drzewa decyzyjnego odzwierciedlającego fazę testowania NTRK, a następnie z modelu mikrosymulacyjnego odzwierciedlającego leczenie entrektynibem lub SoC. Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy obejmują przede wszystkim konstrukcję zaprezentowanych modeli ekonomicznych.

11.3. 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 odnalezienia długoterminowych badań odstąpiono od wykonywania walidacji zewnętrznej.

12. Ograniczenia i założenia

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

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie analizy zbiorczej *STARTRK-1*, *STARTRK-2*, *ALKA* związane jest z faktem, że nie są dostępne szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Nie jest to jednak ograniczenie, które rzutuje na wnioski w zakresie opłacalności i precyzję oszacowanych wyników analizy.

Niniejsza analiza w zakresie kategorii takich jak dawkowanie, krzywe przeżycia całkowitego, krzywe przeżycia bez progresji choroby czy zdarzenia niepożądane oparta została na danych dotyczących wyłącznie dorosłej populacji chorych. Szczegółowe uzasadnienie takiego rozwiązania przedstawiono w Rozdziale 14.

Do kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaliczono: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty po progresji choroby, koszty leczenia paliatywnego oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leczenia wspomagającego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

W analizie przyjęto, iż zdarzenia niepożądane w obu ramionach zbieżne. Uwzględniono zdarzenia niepożądane od 3 do 5 stopnia nasilenia

Ponadto założono, iż pojawienie się zdarzeń niepożądanych nie będzie skutkować obniżką użyteczności u chorych.

Założono, iż koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia entrektytibem w stanie przeżycia wolnego od progresji będzie taki sam jak w przypadku *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* ze względu na wysoką zbieżność zestawu badań diagnostycznych z *Wnioskowanym programem lekowym*.

Lek Rozlytrek® jest jednym z pierwszych w swojej klasie, wysoce selektywnym inhibitorem TRK, który wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin, po wcześniejszej standardowej

terapii lub jako terapia początkowa, gdy nie ma dostępnych satysfakcjonujących opcji leczenia. Ze względu na rzadkie występowanie nowotworów z fuzją NTRK, zróżnicowanie histologiczne nowotworów, brak aktualnie dostępnych skutecznych terapii dedykowanych chorym w analizowanym wskazaniu uznano, że przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego dla leku Rozlytrek® w porównaniu z aktywnymi komparatorami nie jest możliwe. Uwzględniając liczną grupę typów nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, nie jest możliwym przeprowadzenie dla wszystkich tych typów nowotworów jednego zbiorczego badania randomizowanego (względy metodyczne), nie jest również możliwe przeprowadzenie badań randomizowanych dla poszczególnych typów nowotworów (ultra-rzadkie wskazania, brak alternatywnych terapii).

Choroby sieroce, do których należą rzadkie nowotworów z fuzją NTRK, stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne, gdyż w ramach standardowego projektu badania, jakim jest badanie randomizowane, trudno włączyć zadowalającą liczbę chorych, która pozwalałaby na osiągnięcie mocy statystycznej, a jednocześnie czas trwania takiego badania nie byłby bardzo długi (proces kwalifikacji odpowiedniej liczby chorych do takiego badania byłby bardzo czasochłonny). Akceptowalnym rozwiązaniem w takich sytuacjach jest zaprojektowanie badania koszykowego, które pozwalają na włączenie chorych z guzami o określonym profilu genetycznym, zamiast o konkretnej histologii. Takie działanie pozwala na określenie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji eksperymentalnej oraz umożliwi szybszą rejestrację i dostęp do terapii dla potrzebujących chorych. Koszykowe, jednoramienne, badania kliniczne są uznawane zarówno przez klinicystów, jak i organy regulacyjne (w tym EMA i FDA).

Dodatkowo, w momencie realizacji programu badawczego dla entrektynibu nie było żadnych zarejestrowanych terapii celowanych dla chorych z guzami litymi z fuzjami genów NTRK, co oznacza, że nie istniał wspólny komparator, który można by zastosować w badaniu porównawczym dla wszystkich typów nowotworów łącznie. Jest to dodatkowy argument dla braku możliwości przeprowadzenia badania porównawczego. Ze względu na różnorodność standardów leczenia podstawowych chorób onkologicznych nie ma bowiem możliwości zdefiniowania jednorodnego ramienia kontrolnego (zwłaszcza w przypadku chorych nawrotowych i opornych, którzy stanowią zdecydowaną większość populacji docelowej).

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

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania entrektynibu względem komparatora zbiorczego - BSC w leczeniu chorych z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model podzielonego przeżycia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Komunikatu DGL o średniej cenie za mg substancji, danych refundacyjnych NFZ, Sprawozdań NFZ, danych przetargowych – regorafenib* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. [REDACTED]

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

[REDACTED]

Finansowanie entrektynibu u chorych w ostatniej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. W przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie to pierwsza finansowana terapia dedykowana tej

grupie chorych. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia*).

14. Dyskusja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populacja obejmuje chorych z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin od 12 r.ż. Mimo to, niniejsza analiza w zakresie kategorii takich jak dawkowanie czy zdarzenia niepożądane opiera się na danych dotyczących wyłącznie dorosłej populacji chorych. Uzasadnieniem takiego rozwiązania jest fakt, iż udział chorych w wieku od 12 do 18 r.ż. wśród wszystkich chorych na nowotwory uwzględnione w ramach niniejszej analizy należy uznać za znikomy. Potwierdzają to dane Krajowego Rejestru Nowotworów [KRM].

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 15.1. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *NICE 2020* oraz *Huygens 2023*. Publikacja *NICE 2020* stanowi analizę ekonomiczną w ramach której entrektynib porównany został z komparatorem zbiorowym - BSC (nie jest możliwe określenie jakie konkretnie leki/terapie wchodziły w skład komparatora w modelu NICE). Na podstawie informacji udostępnionych w ramach publikacji określono, iż w ramieniu komparatora zbiorowego całkowite koszty wyniosły 62 931 GBP (337 366,80 PLN⁵). Z kolei całkowity zysk LY oraz całkowite QALY przyjęły wartość odpowiednio 1,74 oraz 1,12. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 54 646 GBP (292 951,74 PLN⁶).

W publikacji *Huygens 2023* zbadano opłacalność leczenia entrektynibem. Oceniono efektywność kosztową testowania wszystkich pacjentów pod kątem fuzji NTRK i leczenia pozytywnych przypadków z entrektynibem w porównaniu z brakiem testowania i standardową opieką (SoC) dla wszystkich pacjentów. Wyniki pokazały, że uwzględnienie konsekwencji testowania NTRK ma duży wpływ na opłacalność wprowadzenia leczenia entrectinibem niezależnie od histologii, do tego stopnia, że zmieniłoby to decyzję o refundacji. Wykluczenie kosztów i skutków zdrowotnych związanych z testowaniem NTRK zmniejszyło wskaźnik kosztów w stosunku do efektów zdrowotnych (ICER) z 169 957 EUR/QALY do 38 563 EUR/QALY. Podsumowując, z obecnie dostępnych dowodów wynika, że entrektynib nie jest

⁵ Na podstawie danych NBP dotyczących kursu walutowego funta brytyjskiego z dnia 30.01.2023 r. - Tabela nr 020/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-30 | Narodowy Bank Polski - Internetowy Serwis Informacyjny

efektywny kosztowo w porównaniu z SoC. Niemniej jednak, jeśli badania genetyczne u chorych na nowotwory (m.in. panele RNA-NGS, które mogą identyfikować fuzje genów NTRK) staną się standardową praktyką, entrektynib może być efektywny kosztowo. Jednakże należy podkreślić, iż wyniki badania są bardzo niepewne z powodu ograniczeń danych. Pomimo oszacowania specyficznej dla guza skuteczności SoC, autorzy musieli założyć, że skuteczność entrektynibu była stała w różnych typach guzów z powodu małej liczby obserwacji na typ guza w próbach dla entrektynibu. Wykluczyło to oszacowanie wiarygodnej skuteczności specyficznej dla guza. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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).

[REDACTED]

[REDACTED]

15. Załączniki

15.1. 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.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin od 12 r.ż.;
- **interwencja:** entrektynib;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

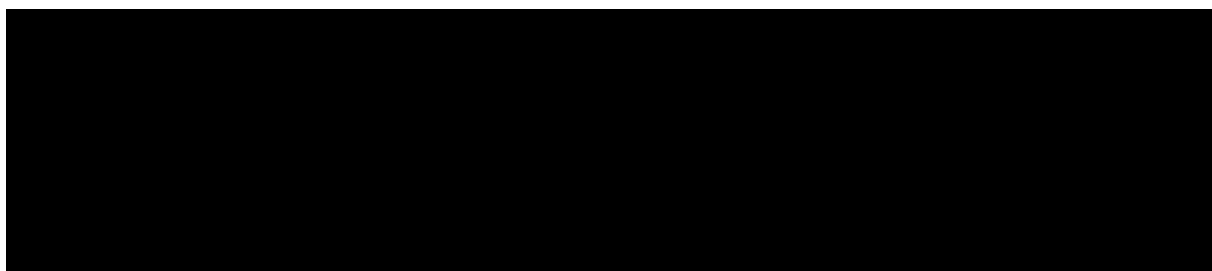
- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.
-

15.1.2. 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 49.

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

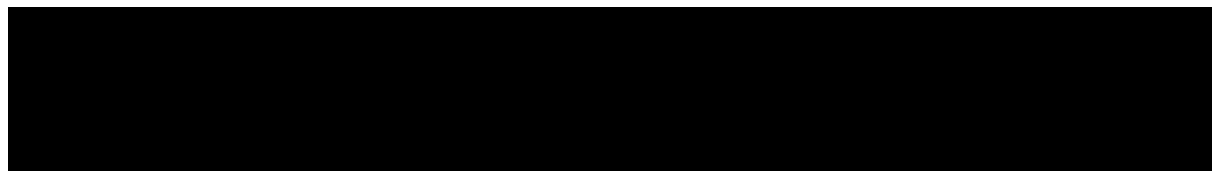


Data ostatniego wyszukiwania: 01.02.2023

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 50.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 01.02.2023

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

15.1.3. Selekcja badań

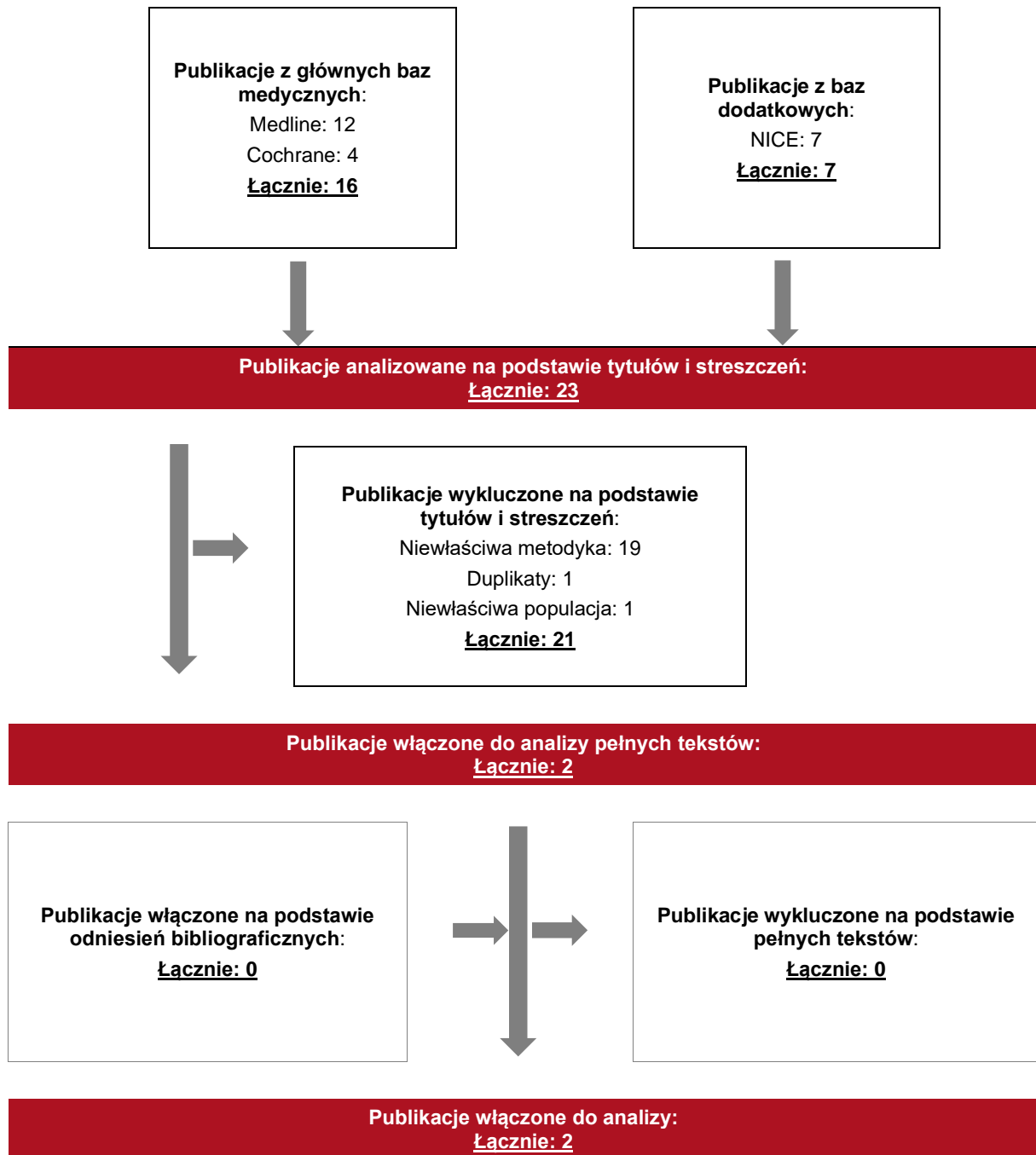
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku

braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1.

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

Rysunek 11.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 23 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 12 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 4 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 7 publikacji.

Po usunięciu duplikatów, przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje: *NICE 2020* - prezentującą wyniki innej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym, oraz *Huygens 2023*.

15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania entrektytibu w porównaniu z komparatorem u chorych z guzami litymi, wykazującymi obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin od 12 r.ż.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.2. 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.

15.2.1. 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:

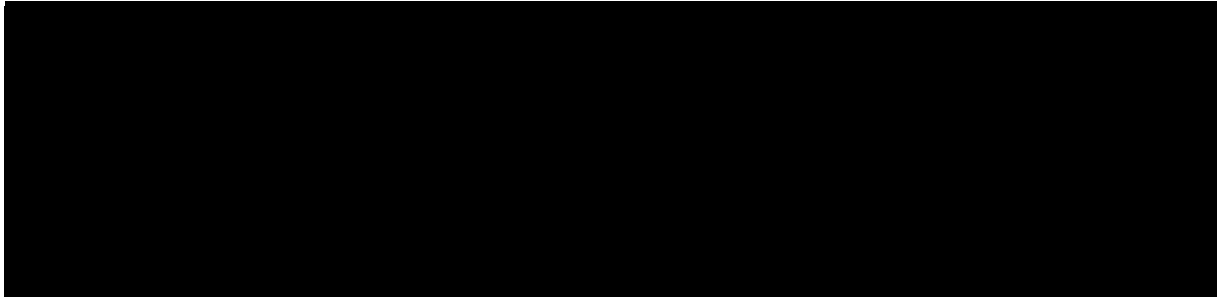
- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.2.2. 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 51.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 01.02.2023

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*.

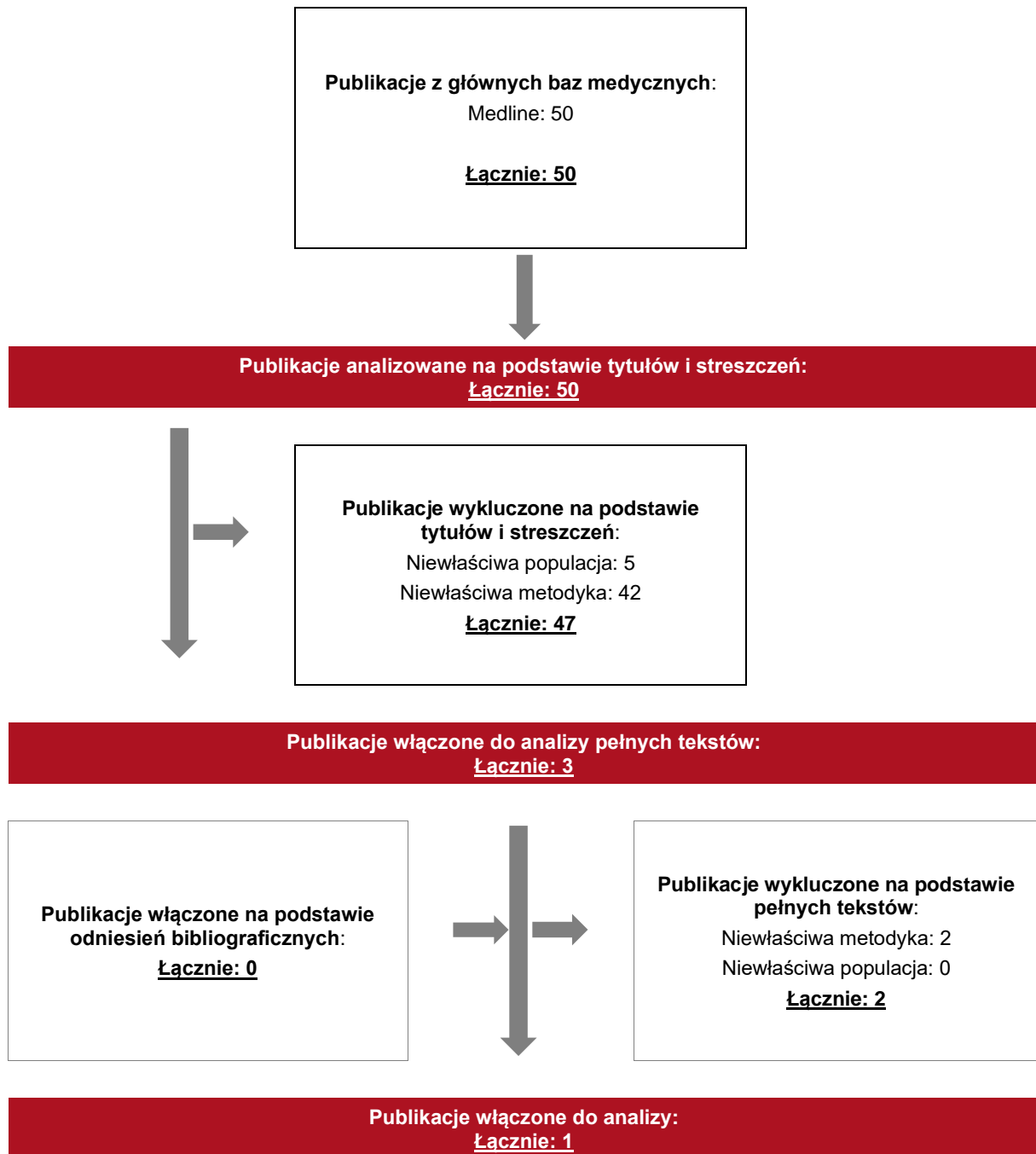
15.2.1. Selekcja badań

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 12.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej (Medline) odnaleziono łącznie 50 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych, którą wykorzystano jedynie w części opisowej raportu (brak możliwości uwzględnienia w modelowaniu).

15.2.3. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia chorych: *Kummar 2021*.

W publikacji *Kummar 2021* leczono chorych larotrektytibem i odnotowano wzrost jakości życia. Wpływ larotrektytibu na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oceniano u pacjentów dorosłych i dzieci w dwóch badaniach klinicznych I/II fazy (NAVIGATE; NCT02576431 i SCOUT; NCT02637687). Pacjenci wypełniali kwestionariusze HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i PedsQL) na początku badania oraz podczas planowanych wizyt w ramach cyklu leczenia. Kwestionariusze od 40 pacjentów dorosłych i 17 dzieci (w wieku 2-19 lat) otrzymujących larotrektytib zostały wypełnione na początku badania i co najmniej w jednym punkcie czasowym po punkcie początkowym. Znacząca poprawa HRQoL u pacjenta wystąpiła w co najmniej jednym punkcie czasowym u 60% dorosłych i 76% pacjentów pediatrycznych. Trwała poprawa wyników EORTC QLQ-C30 i PedsQL była szybka i wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia odpowiednio u 68% i 71% pacjentów. Poprawę obserwowano niezależnie od typu guza i wydawała się ona korelować ze skutecznością kliniczną. Szybka poprawa HRQoL u pacjentów dorosłych i dzieci z rakiem fuzyjnym TRK jest zgodna z profilem klinicznym larotrektytibu.

Tabela 52.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Rodzaj jakości życia	Statystyka	Kategoria EQ-5D	Średnia wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Kummar 2021	EQ-5D	Baseline	Średnia (SD)	Mobilność	1,3	0,6	48
				Samoopieka	2,0	1,0	
				Aktywności dnia codziennego	2,1	1,1	
				Ból/dyskomfort	1,5	0,7	
				Niepokój/depresja	1	1-2	
			Mediana (IQR)	Mobilność	1	1-1	
				Samoopieka	2	1-3	
				Aktywności dnia codziennego	2	1-3	
				Ból/dyskomfort	1	1-2	
				Niepokój/depresja	-0,3	0,7	
		Best change from baseline	Średnia (SD)	Mobilność	-0,1	0,3	40
				Samoopieka	-0,6	0,9	
				Aktywności dnia codziennego	-0,6	0,9	
				Ból/dyskomfort	-0,4	0,7	
				Niepokój/depresja	0	-1 to 0	
			Mediana (IQR)	Mobilność	0	0-0	
				Samoopieka	0	-1 to 0	
				Aktywności dnia codziennego	0	-1 to 0	
Ból/dyskomfort	0	-1 to 0					
Niepokój/depresja	1,3	0,6					

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

Tabela 53.

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 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 0. - 10.
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 15.1.
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"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 0.
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 8.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progno opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
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 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
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 0.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

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

16. Spis tabel










Tabela 1. Komparatory w zależności od wskazania (lokalizacji guza).....	16
Tabela 2. Liczba chorych w badaniach dla entrektynibu z podziałem na typ nowotworu.....	24
Tabela 3. Parametry rozkładów oraz wartość kryterium AIC oraz BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych PFS.....	27
Tabela 4. Parametry rozkładów oraz wartość kryterium AIC i BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych OS	29
Tabela 5. Parametry rozkładów oraz wartość kryterium AIC dla dopasowania poszczególnych krzywych TTOT	30
Tabela 6. Parametry rozkładów oraz wartość kryterium AIC dla dopasowania poszczególnych krzywych PFS dla komparatora	32
Tabela 7. Wartości użyteczności dla poszczególnych wskazań uwzględnionych w ramach komparatora zbiorczego przed progresją (PFS) oraz po progresji choroby (PPS).....	34
Tabela 8. Wartości użyteczności w ramieniu ENT	35
Tabela 9. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	38
Tabela 10. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu komparatora zbiorczego	40
Tabela 11. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	56
Tabela 12. Wycena substancji stosowanych w ramieniu komparatora zbiorczego (PLN)	57
Tabela 13. Miesięczny koszt leczenia dla poszczególnych wskazań uwzględnionych w ramieniu komparatora zbiorczego (PLN).....	59
Tabela 14. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	60
Tabela 15. Koszt podania leków w zależności od dostępności refundacyjnej	61

Tabela 16. Szczegóły dotyczące kosztu podania leków uwzględnionych w ramach komparatora zbiorczego (PLN)	62
Tabela 17. Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia anemii (PLN)	66
Tabela 18. Koszt leczenia farmakologicznego anemii (PLN)	66
Tabela 19. Całkowity ważony koszt leczenia anemii (PLN)	67
Tabela 20. Koszt leczenia biegunki (PLN)	67
Tabela 21. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii (PLN)	68
Tabela 22. Koszt leków stosowanych w leczeniu neutropenii (PLN)	68
Tabela 23. Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)	68
Tabela 24. Szczegóły dotyczące kosztu leczenia wzrostu masy ciała (PLN)	69
Tabela 25. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	69
Tabela 26. Szczegóły dotyczące wyceny monitorowania skuteczności leczenia w stanie przeżycia wolnego od progresji choroby	70
Tabela 27. Świadczenia uwzględnione w analizie w stanie przeżycia wolnego od progresji w ramieniu komparatora zbiorczego (PLN)	71
Tabela 28. Szczegóły dotyczące kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramieniu komparatora zbiorczego (PLN)	72
Tabela 29. Szczegóły dotyczące kosztu i dawkowania substancji stosowanych w leczeniu bólu (PLN)	75
Tabela 30. Średni koszt, wartość minimalna i maksymalna leczenia bólu (PLN)	75
Tabela 31. Szczegóły dotyczące kosztu porady lekarskiej (PLN)	75
Tabela 32. Łączny koszt po progresji choroby (PLN)	76

Tabela 33. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	77
Tabela 34. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	79
Tabela 35. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora zbiorczego	89
Tabela 36. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	90
Tabela 37. Wyniki analizy CU [REDACTED]	91
Tabela 38. Wyniki analizy CUR [REDACTED]	92
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania entrektynib vs komparator zbiorczy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED] [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego	94
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania entrektynib vs komparator zbiorczy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego	97
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania entrektynib vs komparator zbiorczy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] [REDACTED] w perspektywie wspólnej	101
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania entrektynib vs komparator zbiorczy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] [REDACTED] w perspektywie wspólnej	104
Tabela 43. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwość [REDACTED]	109
Tabela 44. Porównanie wartości z analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego, w [REDACTED] z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości	110

Tabela 45. Porównanie wartości z analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego, w wariacie bez RSS z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	110
Tabela 46. Porównanie wartości z analizy podstawowej w perspektywie wspólnej, ■■■■■ z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości	110
Tabela 47. Porównanie wartości z analizy podstawowej w perspektywie wspólnej, ■■■■■ z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości	111
Tabela 48. ■■■■■.....	116
Tabela 49. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	127
Tabela 50. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	127
Tabela 51. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	132
Tabela 52. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	135
Tabela 53. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	136

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	22
Rysunek 2. 	27
Rysunek 3. 	29
Rysunek 4. 	30
Rysunek 5. 	32
Rysunek 6. 	33
Rysunek 7. 	112
Rysunek 8. 	113
Rysunek 9. 	114
Rysunek 10. 	117
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	129

Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....133

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	<i>Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Analiza kliniczna, MAHTA 2023</i>
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu guzów litych, wykazujących obecność fuzji genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2023</i>
Chouaid 2013	Chouaid C., Agulnik J., Goker E. i in., <i>Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Cross-Sectional Patient Survey in a Real-World Setting</i> , Journal of Thoracic Oncology, 2013; 8(8):997-1003
ChPL Abraxane®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Abraxane®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Adriblastina PFS®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Adriblastina PFS®</i> , http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-08_adriblastina_pfs_chpl_final.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Afinitor®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor®</i> , https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135037/anx_135037_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Aranesp®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp®</i>
ChPL Avastin®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Binocrit®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®</i>
ChPL CAMPTO®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego CAMPTO®</i> , https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/pl_cam_ild_text_revisio_n_31.05.2018.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Capecitabine Accord®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Caprelsa®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Caprelsa®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Carbomedac®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac®</i> , https://www.medac.pl/uploads/10f771ddc8e2ea97e35684f4fb691fe94d5db872.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Cisplatin-Ebewe®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe®</i> , http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_Cisplatin-Ebewe_ChPL.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Docetaxel-Ebewe®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Ebewe®</i> , http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-07_docetaxel-e_chpl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-25_v6_06.03.2013_endoxan_1_g_spc_clean.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Epirubicin-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Epirubicin-Ebewe®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=13025-c (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Etoposid-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Ebewe®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24786-c (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Fluorouracil medac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil medac®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9321-c (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Holoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=2927-c (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL NeoRecormon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego NeoRecormon®
ChPL Nexavar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Oksaliplatin Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oksaliplatin Kabi®, http://chpl.com.pl/data_files/2011-02-25_oxaliplatin_kabi_smpc_17_02_2011.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL OPDIVO®	Charakterystyka Produktu Leczniczego OPDIVO®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Paclitaxel-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17364-c (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Pemetreksed SUN®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetreksed SUN®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36370-c (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Rozlytrek®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozlytrek®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Sandostatin LAR®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR®, https://www.novartis.pl/system/files/product-info/sandostatin_lar_chpl_2018_03.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Somatuline Autogel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Somatuline_Autogel_roztw_wstrzyk_90_mg_daw_10945.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Stivarga®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Tecentriq®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq®</i> , https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/anx_138659_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Temozolomide Glenmark®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Temozolomide Glenmark®</i> , http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=14399-c (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Vargatef®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Vargatef®</i> , https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130020/anx_130020_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Vincristine Teva®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristine Teva®</i> , http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=20096-c (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Votrient®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
ChPL Yondelis®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Yondelis®</i> , https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171019139199/anx_139199_pl.pdf (data dostępu: 12.12.2022 r.)
Ciałkowska-Rysz 2018	Ciałkowska-Rysz A., <i>Kto i kiedy powinien być objęty opieką paliatywną?</i> , Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, 2018
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane przetargowe - regorafenib	Dane przetargowe dla substancji czynnej regorafenib: https://platformazakupowa.pl/transakcja/319063
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (dane refundacyjne z okresu od listopada 2021 roku do października 2022 roku dla leków z listy A1 oraz dane refundacyjne z okresu styczeń – czerwiec 2022 roku dla leków z listy B)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Färkkilä 2013	Färkkilä N., Sintonen H., Saarto T. i in., <i>Health-related quality of life in colorectal cancer</i> , Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2013; 15(5):e215-22
Fordham 2015	Fordham B.A., Kerr C., Freitas H.M. i in., <i>Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer</i> , Patient Preference and Adherence, 2015; 9: 1561–1572
Huygens 2023	Huegens S., Vellekoop H., Versteegh M., I in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Treating Patients With NTRK-Positive Cancer With the Histology-Independent Therapy Entrectinib</i> , Value Health, 2023; 26(2):193-203
Katalog grup JGP	Strona internetowa NFZ będąca katalogiem grup JGP: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Komunikat DGL	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (listopad 2022 r.)
KRN	Strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/ (dostęp: 24.01.2023)
Kummar 2021	Kummar S., Berlin J., Mascarenhas L. i in., <i>Quality of Life in Adult and Pediatric Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer Receiving Larotrectinib</i> ; April 14, 2021;2:41
Kurs NBP	Strona internetowa Narodowego Banku Polskiego, dane dotyczące kursów walutowych: Tabela nr 020/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-30 Narodowy Bank Polski - Internetowy Serwis Informacyjny
Medycyna praktyczna	Strona internetowa medycyny praktycznej, dział obejmujący wycenę leków: https://www.mp.pl/pacjent/leki/
Meng 2017	Meng Y., McCarthy G., Berthon A. i in., <i>Patient-reported health state utilities in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours – an analysis based on the CLARINET study</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 2017; 15:131
NICE 2020	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours</i>
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Noel 2015	Noel C.W., Lee D.J., Kong Q. i in., <i>Comparison of Health State Utility Measures in Patients With Head and Neck Cancer</i> , JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery, 2015; 141(8):696-703 https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2397443
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Pickard 2016	Pickard A.S., Jiang R., Lin H.-W. i in., <i>Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer</i> , Clinical Therapeutics, 2016; 38(4):769-777
Potemski 2013	Potemski P., Krzakowski M. (red.), <i>Leczenie wspomagające, Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i>
Reichardt 2012	Reichardt P., Leahy M., Muro X.G. i in., <i>Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study</i> , Sarcoma, 2012; 2012: 1-11
Romanus 2012	Romanus D., Kindler H.L., Archer L. i in., <i>Does Health-Related Quality of Life Improve for Advanced Pancreas Cancer Patients Who Respond to Gemcitabine? Analysis of a Randomized Phase III Trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303)</i> , Journal of Pain and Symptom Management, 2012; 43(2): 205–217
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Shiroiwa 2017	Shiroiwa T., Fukuda T., Shimozuma K. i in., <i>Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial</i> , Quality of Life Research, 2017; 26(2): 445–453
Sprawozdania NFZ	Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za okres od 2016 r. do 2022 r., https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/
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
Walewski 2011	Walewski J., <i>Nowotwory układu chłonnego</i> , Warszawa 2011, 1-256
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 21/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie 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 160/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe