

ANALIZA EKONOMICZNA

AVASTIN® (BEWACYZUMAB)

W SKOJARZENIU Z PAKLITAKSELEM I CISPLATYNĄ

LUB Z PAKLITAKSELEM I TOPOTEKANEM

W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTEK

Z PRZETRWAŁYM, NAWROTOWYM LUB PIERWOTNIE PRZERZUTOWYM

RAKIEM SZYJKI MACICY

Wersja 1.1



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: luty 2016

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Niniejszy dokument stanowi uzupełnione opracowanie po uwzględnieniu uwag dot. minimalnych wymagań określonych w rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Roche Polska
ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	13
1.3.1. Bewacyzumab (Avastin).....	14
1.3.2. Chemioterapeutyki	15
1.4. Komparatory.....	17
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	18
2. METODYKA	20
2.1. Technika analityczna.....	20
2.2. Struktura modelu	20
2.3. Populacja docelowa	21
2.4. Porównywane interwencje	21
2.5. Perspektywa analizy	22
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	22
2.7. Efekty zdrowotne.....	22
2.8. Koszty.....	23
2.9. ██████████	23
2.10. Dyskontowanie	24
2.11. Korekta połowy cyklu	24
2.12. Próg opłacalności	24
2.13. Analiza wrażliwości	25
3. DANE ŹRÓDŁOWE	27
3.1. Charakterystyka populacji.....	27
3.2. Efektywność interwencji.....	27
3.2.1. Przeżycie wolne od progresji	28
3.2.2. Całkowite przeżycie	30
3.3. Zdarzenia niepożądane.....	36
3.4. Czas trwania leczenia	36

3.5. Dawkowanie	39
3.6. Użyteczności stanów zdrowia	40
3.6.1. Przeżycie wolne od progresji	47
3.6.2. Progresja	49
3.6.3. Podsumowanie	50
3.7. Koszty	50
3.7.1. Koszty leków	50
3.7.2. Koszty podania leków	55
3.7.3. Koszty monitorowania pacjentów	56
3.7.4. Leczenie zdarzeń niepożądanych	59
4. WYNIKI	67
4.1. Wyniki kliniczne	67
4.2. Wyniki ekonomiczne [REDACTED]	67
4.3. Wyniki ekonomiczne [REDACTED]	69
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	71
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości	71
5.2. Wyniki	74
[REDACTED] [REDACTED]	74
[REDACTED] [REDACTED]	79
5.3. Podsumowanie	84
6. WALIDACJA	86
6.1. Walidacja wewnętrzna	86
6.2. Walidacja konwergencji	86
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	88
8. OGRANICZENIA	90
9. DYSKUSJA	91
10. BIBLIOGRAFIA	93
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	96
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	99
13. ANEKS	102
13.1. Strategie wyszukiwania	102
13.1.1. Analizy ekonomiczne	102
13.1.2. Użyteczności	105

13.1.3. Mapowanie FACT-G na EQ-5D	106
13.2. Parametry modelu	108
13.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	112

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEV	Bewacyzumab
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-effectiveness ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Cisplatyna
CT	Chemioterapia z zastosowaniem cisplatyny i paklitakselu lub topotekanu i paklitakselu
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI CTC	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PAX	Paklitaksel
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
█	█
TOP	Topotekan
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

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

■ Metodyka

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

Populacja docelowa dla bewacyzumabu obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg. Jako komparatory dla terapii bewacyzumabem dodanym do cisplatyny skojarzonej z paklitakselem lub topotekanu skojarzonego z paklitakselem zostały wybrane odpowiednio schematy z zastosowaniem samej chemioterapii (cisplatyna skojarzona z paklitakselem lub topotekan skojarzony z paklitakselem).

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

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa typu AUC (*area under the curve* – pole pod krzywą przeżycia) zbudowany na potrzeby niniejszej analizy. W modelu tym całkowite przeżycie pacjentek z RSM podzielone jest na przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie po progresji. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu dożywnego horyzontu czasowego oraz cyklu o długości 1 tygodnia. W modelu uwzględniono następujące dane kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii pacjentek leczonych i nieleczonych oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1

stycznia 2016 roku oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. W modelu uwzględniono dane dotyczące efektywności oraz bezpieczeństwa leczenia uzyskane na podstawie badania GOG 240 zidentyfikowanego w ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym w dwóch wariantach [REDAKTOWANO]. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje: oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla bewacyzumabu. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5-procentową, a wyniki kliniczne stopą 3,5-procentową. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 125 955 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz wielokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki

Wyniki kliniczne

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

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

Wyniki ekonomiczne [REDAKTOWANO]

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z CIS+PAX a schematem CIS+PAX wynosi [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem BEV w skojarzeniu z TOP+PAX a schematem TOP+PAX wynosi [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z CIS+PAX, zamiast samego schematu CIS+PAX, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego i [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumab w skojarzeniu z TOP+PAX, zamiast samego schematu TOP+PAX, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego i [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Wyniki ekonomiczne [REDAKTOWANO]

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z CIS+PAX a schematem CIS+PAX wynosi [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika

publicznego i pacjentów. Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z TOP+PAX a schematem TOP+PAX wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z CIS+PAX, zamiast samego schematu CIS+PAX, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z TOP+PAX, zamiast samego schematu TOP+PAX, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

■ Wnioski końcowe

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

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

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

Populacja

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

Interwencja

Bewacyzumab (BEV) w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna z paklitakselem lub topotekan z paklitakselem).

Komparatory

- Cisplatyna w skojarzeniu z paklitakselem (CIS + PAX)
- Topotekan w skojarzeniu z paklitakselem (TOP + PAX)

Punkty końcowe

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

- inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto;

1.2. Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*) jest trzecim najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet. Dotyczy dolnej, wąskiej części macicy – do jego rozwoju dochodzi w sytuacji, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki. Rak szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). [1]

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

- nowotwór płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*) – najczęściej występujący typ raka szyjki macicy (80–90%),
- gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*), – nowotwór występujący w 5–20% przypadków nowotworów szyjki macicy,
- inne nowotwory nabłonkowe – w tym m.in. rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (ang. *adenosquamous carcinoma*),
- nowotwór neuroendokryny (ang. *neuroendocrine tumor*),
- nowotwór niezróżnicowany (ang. *undifferentiated carcinoma*). [1]

Polska należy do krajów ze średnim poziomem zachorowalności na raka szyjki macicy, natomiast posiada jeden z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych (ok. 54%) w stosunku do krajów europejskich (ok. 67%) w tej chorobie. [1]

Zarówno według raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), jak i Centrum Onkologii (CO), w Polsce w 2012 roku odnotowano 2783 zachorowania na raka szyjki macicy (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 8,9/100 tys.), a choroba spowodowała 1669 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,8/100 tys.). Podobne dane przedstawia Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) w zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, gdzie stwierdzono, iż liczba zachorowań na raka szyjki macicy w 2011 roku wynosiła niemal 3000 (standaryzowany współczynnik zachorowalności: 9,8/100 tys.), natomiast liczba odnotowanych zgonów to 1700 (standaryzowany współczynnik umieralności: 4,84/100 tys.). Szacuje się, że potwierdzone histologicznie rozpoznania raka szyjki macicy stanowią 93%. [1]

Polska charakteryzuje się niskim, w porównaniu z innymi krajami, odsetkiem wczesnego rozpoznania tej choroby. Uważa się, że spowodowane jest to m. in. niewystarczającym przygotowaniem lekarzy rodzinnych oraz niedostatecznym rozpowszechnieniem metod wczesnego wykrywania nowotworu. [1]

Ocenę zaawansowania raka szyjki macicy przeprowadza się na podstawie opartej na badaniu klinicznym klasyfikacji klinicznej FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) przedstawionej w tabeli poniżej (Tabela 1). [1]

Tabela 1.
Stopnie klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO

Stopień	Charakterystyka
I – Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy	
IA	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie m kroskopowo, głębokość naciekania podścieliska ≤ 5 mm i średnica zmiany ≤ 7 mm
IA1	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm i średnica zmiany ≤ 7 mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm i nie więcej niż 5mm, średnica zmiany ≤ 7 mm
IB	Zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub rak w stadium przedklinicznym ale większy od IAa
IB1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana >4 cm
II – Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwę, ale tylko górne 2/3 jej długości	
IIA	Bez naciekania przymacicz.
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm.
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana >4 cm.
IIB	Z naciekiem przymacicz, nie dochodzi do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy)
III – Rak dochodzi do ścian miednicy, i/lub nacieka pochwę obejmując jej dolną 1/3 długości i/lub powoduje wodonercze lub przypadki nieczynnej nerki^b	
IIIA	Naciek pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy
IIIB	Rak dochodzi do ścian miednicy (bez lub z zajęciem ścian pochwy), i/lub obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
IV – Przejście raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy	
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich
IVB	Odległe przerzuty

a) Wszystkie makroskopowo widoczne zmiany, nawet te szerzące się powierzchniowo, są klasyfikowane jako IB. Zajęcie przestrzeni naczyniowej, żylniej lub limfatycznej nie zmienia stopnia zaawansowania.

b) W badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem, a kością miednicy.

1.3. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi bewacyzumab w dawce 15 mg/kg m.c. dodany do chemioterapii skojarzonej:

- CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m² dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m² dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni.

Albo alternatywnie, u pacjentek z przeciwwskazaniami do terapii opartej na platynie:

- TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m², w dniach 1.–3., paklitaksel 175 mg/m² dnia 1.), cykle powtarzane co 21 dni.

1.3.1. Bewacyzumab (Avastin)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07. [1]

Mechanizm działania: Substancja czynna preparatu Avastin – bewacyzumab – blokuje wiązanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), biorącego udział w waskulogenezie i angiogenezie, z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2, co skutkuje zahamowaniem powstawania nowych naczyń w guzie, a tym samym powstrzymaniem jego wzrostu. [1]

Wskazania do stosowania: Preparat wskazany jest do leczenia dorosłych z:

- rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę),
- rozsiałym rakiem piersi (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą paklitaksel lub w skojarzeniu z kapecytabiną),
- nieoperacyjnym, zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny),
- zaawansowanym i/lub rozsiałym rakiem nerki (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z interferonem alfa-2a),
- zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg FIGO) rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem),
- pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną),
- nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną),
- przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny – w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem). [1]

Rejestracja: Produkt Avastin został dopuszczony do obrotu na terenie EU dnia 12.01.2005 r. We wskazaniu przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego RSM lek zarejestrowano 26 lutego 2015. [1]

Status refundacyjny: Produkt Avastin finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (B.50.) oraz w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (B.4.). Do maja 2014 r. Avastin był refundowany również

w innych wskazaniach (w tym w raku szyjki macicy) w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych – w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.[1]

Szczegółowa charakterystyka bewacyzumabu przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej. [1]

1.3.2. Chemioterapeutyki

1.3.2.1. Topotekan (Hycamtin, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord)

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, inhibitor topoizomerazy, ATC: L01XX17. [1]

Mechanizm działania: Substancją czynną preparatów jest topotekan, który poprzez zmniejszenie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widełkami replikacyjnymi, hamuje enzym biorący udział w replikacji DNA – topoizomerazę I, w wyniku czego nić DNA pęka, uniemożliwiając podział komórek nowotworowych. Topotekan wpływa także na komórki nienowotworowe, wywołując działania niepożądane. [1]

Wskazania do stosowania: Leczenie raka jajnika z przerzutami wśród pacjentek z niepowodzeniem chemioterapii pierwszego lub kolejnego rzutu oraz nawrotowego raka drobnokomórkowego płuca wśród osób, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie. W przypadku pacjentek z rakiem szyjki macicy nawracającym po radioterapii oraz w stadium IVB choroby, topotekan wskazany jest w skojarzeniu z cisplatyną. [1]

Rejestracja: Topotekan został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 12.11.1996 r. pod nazwą handlową Hycamtin oraz 10.06.2010 pod nazwą Topotecan Hospira. Następnie pozwolenie do obrotu na terenie Polski otrzymały Topotecan Teva (21.09.2009), Potacasol (6.01.2011), Topotecan medac (18.11.2011), Topotecan Accord (20.07.2012), a także Topotecan Cipla, Topotecan-Ebewe, Topotecan Kabi, Topotecan Logenex, Topotecan Mylan, Topotecan Strides oraz Topotecan Actavis (dla tych ostatnich bleziono dat dopuszczenia do obrotu). [1]

Status refundacyjny: Topotekan (Hycamtin, Topotecan Hospira, Topotecan medac, Topotecanum Accord) we wskazaniu: leczenie RSM jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [1]

Szczegółowa charakterystyka topotekanu przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [1].

1.3.2.2. Paklitaksel (Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksony, ATC:L01CD01.[1]

Mechanizm działania: Paklitaksel uniemożliwia dzielenie się komórek poprzez zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul. Dodatkowo paklitaksel powoduje formowanie się nieprawidłowości agregatów lub skupisk mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki, a także gwiazd mikrotubul w czasie mitozy. Produkt wpływa także na komórki nienowotworowe, m.in. krwinki i komórki nerwowe, co może przejawiać się wystąpieniem działań niepożądanych. [1]

Wskazania do stosowania: Leczenie przerzutowego raka piersi po niepowodzeniu leczenia 1. linii, a także u pacjentek z rakiem jajnika, u których niemożliwa jest standardowa terapia antracyklinami, w leczeniu pierwszego (w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną) oraz drugiego rzutu; zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (w skojarzeniu z cisplatyną) u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego i/lub radioterapii), mięsaka Kaposiego u chorych z AIDS, wśród których terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna. [1]

Rejestracja: Paklitaksel został dopuszczony do obrotu na terenie Polski pod nazwą handlową Sindaxel (16.01.2003), Paclitaxel Ebewe (17.01.2007), Paclitaxelum Accord (24.02.2011) oraz Paclitaxel Kabi (07.06.2011), a także Paclimedac, Paclitaxel Dr. Schlichtiger, Paclitaxel Hospira, Paclitaxelum TEVA; Paclitaxin (dla tych ostatnich nie odnaleziono dat dopuszczenia do obrotu).[1]

Status refundacyjny: Paklitaksel (Paclitaxel Kabi, Paclitaxel Ebewe, Paclitaxelum Accord, Sindaxel) we wskazaniu: leczenie RSM jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [1]

Szczegółowa charakterystyka paklitakselu przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [1].

1.3.2.3. Cisplatyna (Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis)

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, ATC: L01XA01 [1]

Mechanizm działania: Cisplatyna, tworząc wiązania krzyżowe, hamuje syntezę DNA, a także białek oraz RNA. Dodatkowo może się ona przyczyniać do zwiększenia immunogenności nowotworu, wykazywać działanie immunosupresyjne oraz przeciwbakteryjne. [1]

Wskazania do stosowania: Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka: jąder, jajników, pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, niedrobnokomórkowego raka płuc, drobnokomórkowego raka płuc. Cisplatyna w skojarzeniu z radioterapią wskazana jest do leczenia RSM. [1]

Rejestracja: Cisplatyna została dopuszczona do obrotu na terenie Polski pod nazwą Cisplatin Teva (30.07.2009), Cisplatinum Accord (20.01.2011) i Cisplatin Ebewe w dawce 1 mg/ml oraz 0,5mg/ml (19.03.2012 i 23.01.2013), a także Cisplatin Caduceus, Cisplatin Kabi oraz Cisplatin Strides (nie odneleżono dat dopuszczenia do obrotu). [1]

Status refundacyjny: Cisplatyna (Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord, Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis) we wskazaniu: leczenie RSM jest finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Lek jest wydawany pacjentkom bezpłatnie. [1]

Szczegółowa charakterystyka cisplatyny przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [1].

1.4. Komparatory

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT oraz Minimalnymi Wymaganiami MZ odnośnie do raportów HTA selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii:

- najczęściej stosowanych,
- najskuteczniejszych,
- najtańszych. [1]

Ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]

Wytyczne praktyki klinicznej w przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym RSM, niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego zalecają w pierwszej kolejności chemioterapie skojarzone oparte na cisplatynie (najczęściej wymieniane są skojarzenia ciplatyny z paklitakselem, topotekaniem, gemcytabiną oraz winorelbiną, z czego preferowanym jest schemat CIS + PAX). Wśród innych opcji wymieniana jest również monoterapia CIS, a także skojarzenie TOP + PAX. [1]

Na podstawie dostępnych badań oceniających różne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu zaawansowanego RSM nie można jednoznacznie wskazać najbardziej skutecznej opcji, jednakże autorzy badania GOG 204 wskazują na trend w kierunku przewagi schematu CIS + PAX nad pozostałymi trzema opcjami opartymi na cisplatynie – w odniesieniu do poprawy przeżycia całkowitego. [1]

Zgodnie z opinią ekspertów terapia skojarzona CIS + PAX jest najczęściej stosowaną opcją zarówno u chorych z rakiem przetrwałym i nawrotowym, jak i u pacjentek z rakiem pierwotnie przerzutowym (IVB). [1]

Schemat TOP + PAX, zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego, jest opcją dla pacjentek z przeciwwskazaniami do terapii opartej na platynie. [1]

Bezpośrednie porównania z ocenianą technologią istnieją wyłącznie dla chemioterapii w schemacie CIS + PAX oraz TOP + PAX. Dla wszystkich pozostałych opcji konieczne byłoby wnioskowanie pośrednie, którego wiarygodność jest niska. [1]

Komparatorami dla produktu leczniczego Avastin w leczeniu dodanym do chemoterapii (BEV + CT) będą chemioterapie skojarzone (bez bewacyzumabu), podawane również w 21-dniowych cyklach:

- CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m² dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m² dnia 1.)
- TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m², w dniach 1.–3., paklitaksel 175 mg/m² dnia 1.)

Szczegółowy sposób wyboru komparatorów przedstawiono w analizie klinicznej z elementami analizy problemu decyzyjnego. [1]

Charakterystykę cisplatyny, topotekanu oraz paklitakselu przedstawiono w rozdziale 1.3.2 oraz w analizie efektywności klinicznej. [1]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której poszukiwano badań porównujących terapię opartą na bewacyzumabie z następującymi schematami chemioterapii (CT):

- cisplatyna skojarzona z paklitakselem
- topotekan skojarzony z paklitakselem

W wyniku przeszukania odnaleziono jedno badanie randomizowane GOG 240 porównujące bewacyzumab dodany do chemioterapii (cisplatyna skojarzona z paklitakselem lub topotekan skojarzony z paklitakselem) z samą chemioterapią (BEV + CT vs CT) u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym (stadium IVB) lub nawrotowym rakiem szyjki macicy.

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

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.

Dodatkowo, zgodnie z §5 ust. 3 Rozporządzenia, „w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt. 2 i 3”. Dostępne dane kliniczne dostarczają jednak dowody o statystycznie istotnych różnicach w wynikach zdrowotnych pomiędzy schematami zawierającymi bewacyzumab a komparatorami, dlatego warunek §5 ust. 3 nie jest spełniony.

W konsekwencji analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z Rozporządzeniem oraz wytycznymi AOTMiT.

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

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

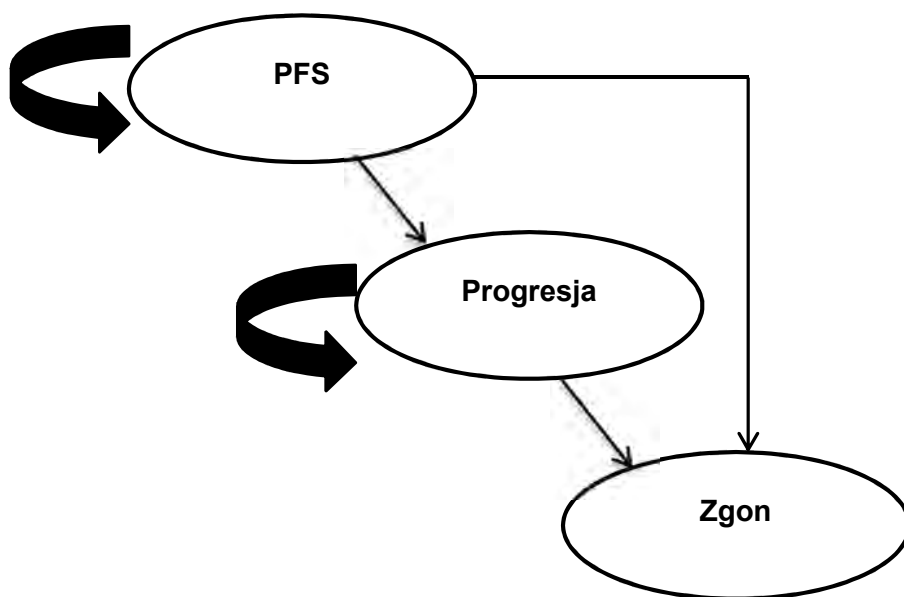
2.2. Struktura modelu

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

„Progresja” lub „Zgon” lub pozostać w stanie „PFS”. Ze stanu „Progresja” pacjent może przejść do stanu „Zgon” lub pozostać w stanie „Progresja”. Gdy pacjent przejdzie do stanu „Zgon”, nie może już zmienić stanu zdrowia.

Strukturę modelu obrazuje poniższy schemat (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu



W modelu tym przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami zdrowia nie są modelowane bezpośrednio. Zamiast tego na podstawie odpowiednich krzywych PFS i OS określono odsetek pacjentów będących w każdym ze stanów. Odsetek pacjentów z progresją został wyznaczony jako różnica pomiędzy tymi krzywymi.

2.3. Populacja docelowa

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

2.4. Porównywane interwencje

Rozważanymi komparatorami dla terapii bewacyzumabem dodanym do chemoterapii (BEV + CT) będą chemioterapie skojarzone (bez bewacyzumabu), podawane również w 21-dniowych cyklach:

- CIS + PAX (cisplatyna w dawce 50 mg/m² dnia 1., paklitaksel 135 lub 175 mg/m² dnia 1.)
- TOP + PAX (topotekan 0,75 mg/m², w dniach 1.–3., paklitaksel 175 mg/m² dnia 1.)

2.5. Perspektywa analizy

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

Do modelu zaimplementowano 30-letni horyzont czasowy. Zgodnie z modelowymi danymi dotyczącymi przeżycia całkowitego, po takim okresie pozostaje jedynie niewielki odsetek pacjentek żyjących. Przyjęcie 30-letniego horyzontu czasowego odpowiada zatem dożywotniemu horyzontowi czasowemu.

Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [3], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest uzasadnione.

Wpływ przyjętej długości horyzontu czasowego został zbadany w ramach analizy wrażliwości. Rozważanie w analizie dłuższego niż utożsamionego z dożywotnim 30-letniego horyzontu czasowego uznano za niecelowe. Jako minimalną wartość rozważanego horyzontu czasowego przyjęto 15 lat, co odpowiada, z dokładnością do zaokrąglenia, średniej medianie czasu przeżycia wynikającej z uwzględnionych w obliczeniach krzywych OS.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

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

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

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

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

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania użyteczności nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W analizie dla stanu zdrowia wolnego od progresji wykorzystano dane dotyczące jakości życia pacjentek z zaawansowanym RSM z badania GOG 240. Spadek użyteczności po progresji przyjęto zgodnie z danymi dla raka jajnika oraz raka piersi. (rozd. 3.6, 13.1.2).

2.8. Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania pacjentek leczonych oraz nieleczonych,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.10. Dyskontowanie

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

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

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu została uwzględniona korekta połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny.

Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 125 955 zł. [5]

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na

wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

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

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

- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów dla krzywych określających przeżycie wolne od progresji i przeżycie po progresji przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny. [6]

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

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Jako charakterystyki początkowe w modelu określone są: wiek, masa ciała oraz wzrost pacjentek. Nie odnaleziono odpowiednich danych dotyczących polskiej populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy. Określono natomiast średnią masę ciała oraz wzrost dorosłych kobiet w Polsce na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2009 roku [7]. W poniższej tabeli (Tabela 2) zestawiono dane z badania GOG 240 oraz z raportu GUS.

Tabela 2.
Charakterystyka pacjentek w badaniu GOG 240 oraz charakterystyka ogólna kobiet w Polsce (dane GUS)

Parametr	Źródło danych	
	GOG 240	GUS
Średni wiek [lata]	████	-
Średnia masa ciała [kg]	████	66,98
Średni wzrost [cm]	████	164,24
BSA [m ²]	████	1,73 ^a

a) na podstawie średniej masy ciała i średniego wzrostu z wykorzystaniem wzoru Dubois'ów [8].

W niniejszej analizie wykorzystano średni wiek pacjentek z badania GOG 240 oraz dane dotyczące masy ciała i wzrostu dorosłych Polek z raportu GUS. Poniżej (Tabela 3) zestawiono dane przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 3.
Charakterystyka pacjentek wykorzystana w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	████	GOG 240
Średnia masa ciała [kg]	66,98	GUS
Średni wzrost [cm]	164,24	GUS
BSA [m ²]	1,73	Na podstawie średniej masy ciała i średniego wzrostu z wykorzystaniem wzoru Dubois'ów [8]

3.2. Efektywność interwencji

Badanie GOG 240 jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III razy, przeprowadzonym metodą otwartej próby przez National Cancer Institute (NCI), które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem w porównaniu do samej

chemioterapii u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym (stadium IVB) lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Dodatkowo w badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu niezawierającego cisplatyny (topotekan w skojarzeniu z paklitakselem) w porównaniu ze schematem zawierającym cisplatynę (cisplatyna w skojarzeniu z paklitakselem). [1]

Szczegółowa charakterystyka badania została opisana w analizie efektywności klinicznej [1].

3.2.1. Przeżycie wolne od progresji

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

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

Ekstrapolacji poza kliniczny okres obserwacji dokonano poprzez dopasowanie parametru rozkładu do obserwowanych krzywych PFS z badania GOG 240. Krzywe PFS były ekstrapolowane przy założeniu, że chemioterapia oparta na paklitakselu i cisplatynie w skojarzeniu z bewacyzumabem ma taki sam parametr kształtu, co sama chemioterapia oparta na paklitakselu i cisplatynie, oraz że chemioterapia oparta na paklitakselu i topotekanie w skojarzeniu z bewacyzumabem ma taki sam parametr kształtu, co chemioterapia oparta na paklitakselu i topotekanie.

Funkcje parametryczne zostały ocenione pod kątem dopasowania z wykorzystaniem Kryterium Informacyjnego Akaike (AIC), Bayesowskiego Kryterium Informacyjnego (BIC), graficznej oceny każdej z funkcji parametrycznych oraz wiedzy o oczekiwanym wyniku ekstrapolacji czasów wolnych od progresji. Niskie wartości AIC i BIC wskazują na lepsze dopasowanie funkcji parametrycznej do danych rzeczywistych. Ocenie poddano funkcje: wykładniczą, gamma, log-logistyczną, log-normalną, Weibulla oraz Gompertza. W poniższej tabeli (Tabela 4) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

Tabela 4.
Ocena dopasowania funkcji parametrycznych

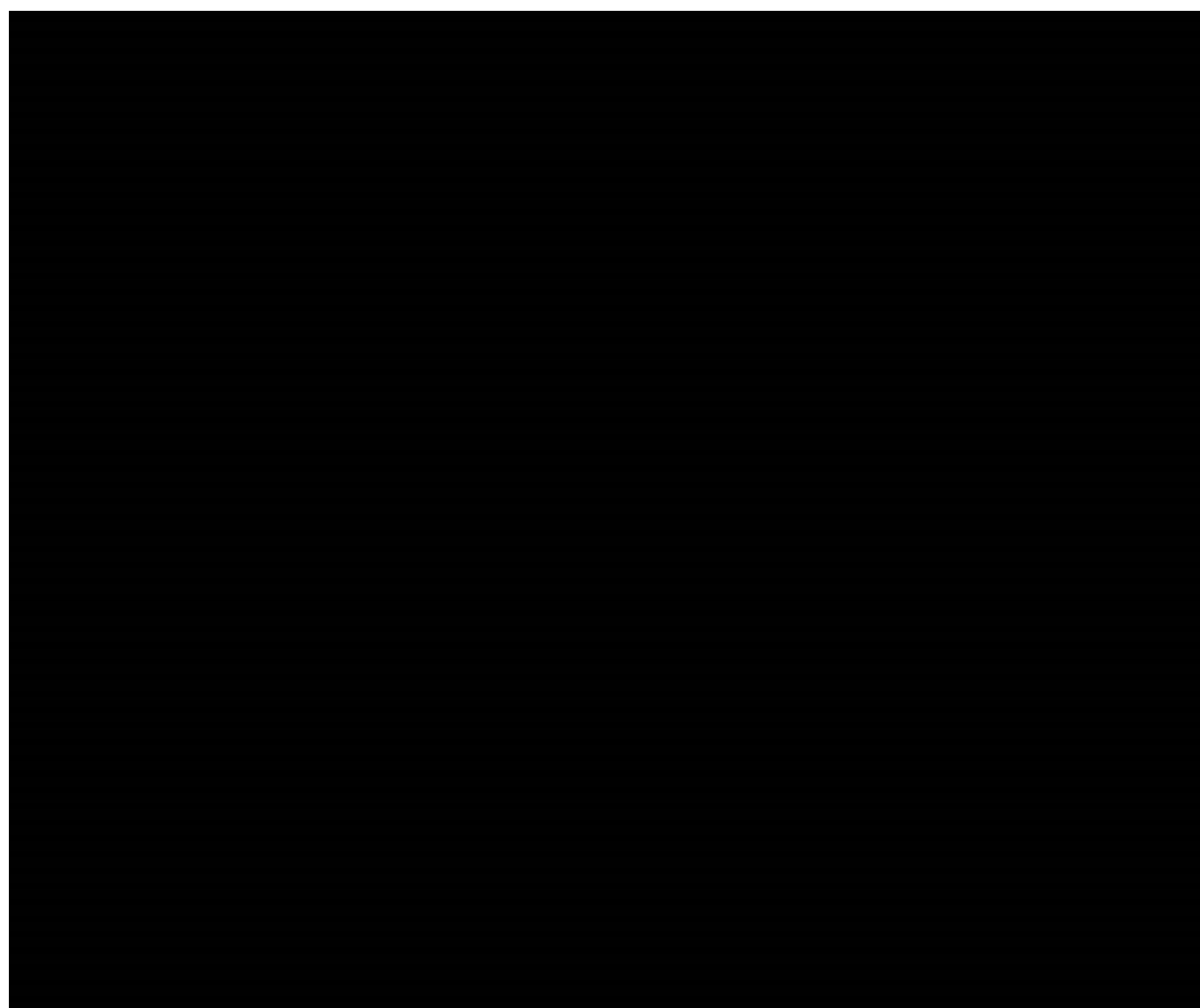
Funkcja	CIS + PAX +/- BEV		TOP + PAX +/- BEV	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	568,17	578,42	599,15	609,33
Wykładnicza	591,30	598,13	607,79	614,58

Funkcja	CIS + PAX +/- BEV		TOP + PAX +/- BEV	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Log-logistyczna	565,86	576,10	594,29	604,47
Log-normalna	571,79	582,04	590,84	601,03
Gamma	564,40	578,07	591,12	604,70
Gompertza	584,61	594,86	606,63	616,81

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

Wykres 1.

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



CP – CIS+PAX, TP – TOP+PAX

3.2.2. Całkowite przeżycie

Prawdopodobieństwo przeżycia w wykorzystanym modelu może być określone na podstawie badania GOG 240 przez estymator Kaplana-Meiera lub przez funkcje parametryczne, które zostały dopasowane do danych. Podobnie jak w przypadku danych dla PFS, model umożliwia również wybór krzywej Kaplana-Meiera z ogonem określonym za pomocą funkcji parametrycznej.

Funkcje parametryczne zostały ocenione pod kątem dopasowania z wykorzystaniem Kryterium Informacyjnego Akaike (AIC), Bayesowskiego Kryterium Informacyjnego (BIC), graficznej oceny każdej z funkcji parametrycznych oraz wiedzy o oczekiwanej ekstrapolacji krzywych OS. Niskie wartości AIC i BIC wskazują na lepsze dopasowanie funkcji parametrycznej do danych rzeczywistych. Ocenie poddano funkcje: wykładniczą, gamma, log-logistyczną, log-normalną, Weibulla oraz Gompertza. W poniższej tabeli (Tabela 5) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

Tabela 5.
Ocena dopasowania funkcji parametrycznych

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

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

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

Baza SEER [9] raportuje 5-letnie przeżycie na poziomie 16% dla chorych z odległymi przerzutami. Dodatkowo, według powyższej bazy, przeżywalność pacjentek zwiększa się z czasem – czyli pacjentki, które przeżyły pierwsze 2 lata, mają większe szanse na przeżycie.

W badaniu Davy 2003 [10] 5-letnie przeżycie wynosi 12%. Dane pokazują również, że ryzyko zgonu jest wysokie przez pierwsze dwa lata (77% chorych zmarło), a następnie zmniejsza się (50% pacjentek nadal żyjących zmarło w ciągu następnych 3 lat), co jest zgodne z danymi z bazy SEER.

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

- zgodnie z danymi bazy SEER, 5-letnie przeżycie warunkowe pacjentek z rakiem zaawansowanym w trzecim roku po diagnozie jest ponad 3-krotnie wyższe niż przeżycie określone w momencie diagnozy (Tabela 6).
- dane australijskie pokazują, że 75% pacjentek umiera w ciągu 3 lat, jednak osoby, które przeżyły, żyją przez długi okres czasu (Tabela 7).

Tabela 6.
5-letnie przeżycie pacjentek z rakiem szyjki macicy według bazy SEER

Stadium raka w momencie diagnozy	Czas przeżycia od diagnozy [lata]	Odsetek pacjentek przeżywających kolejne 5 lat
Miejscowe	0 (diagnoza)	91,2%
	1	92,1%
	3	94,8%
Regionalne	0 (diagnoza)	57,3%
	1	63,6%
	3	81,1%
Uogólnione	0 (diagnoza)	16,4%
	1	32,0%
	3	64,4%
Nieznane	0 (diagnoza)	56,0%
	1	70,9%
	3	81,9%

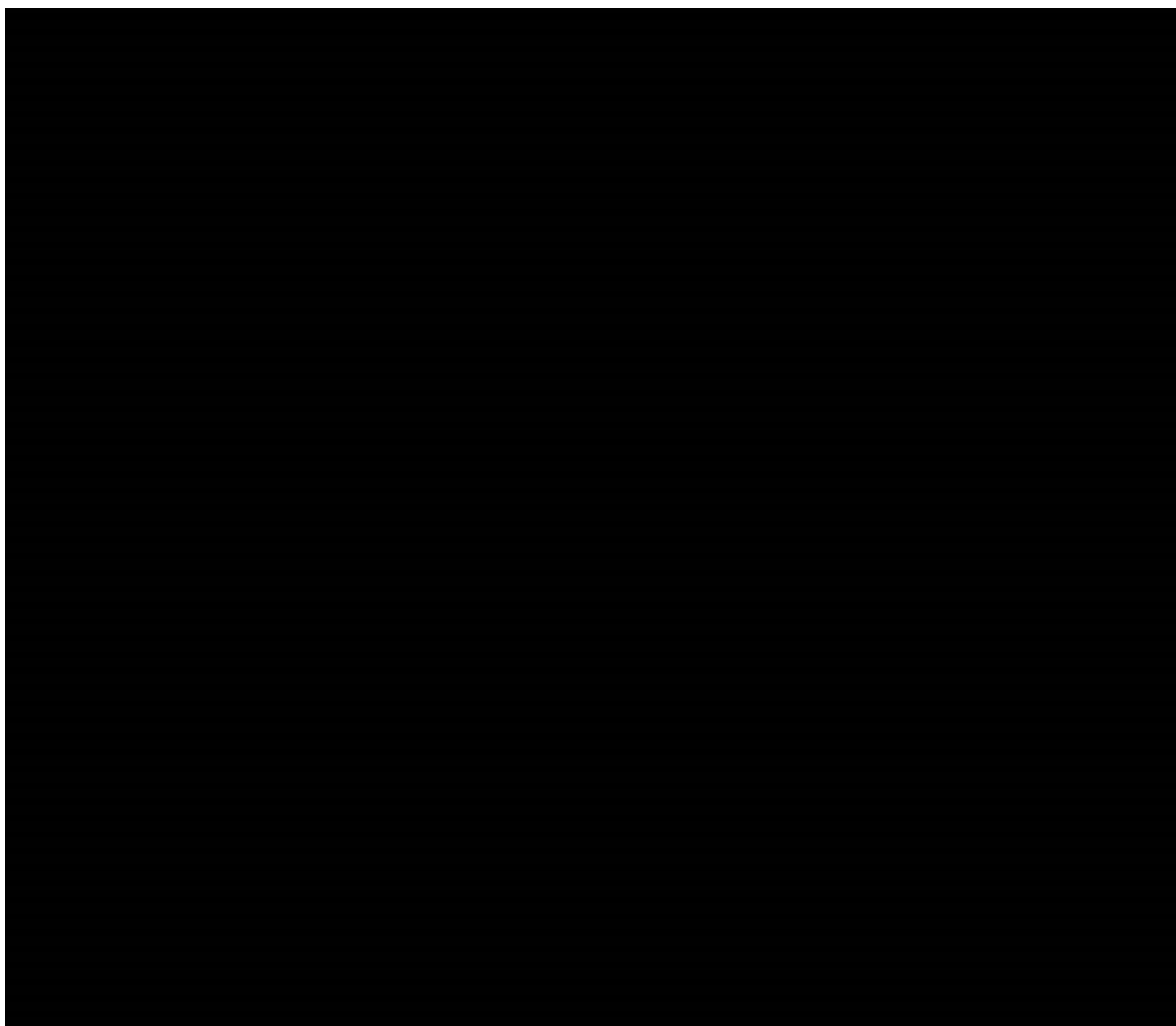
Tabela 7.
Długoterminowe przeżycie pacjentek w stadium IV RSM z badania Davy 2003

Czas w miesiącach	Prawdopodobieństwo przeżycia
0	1
12	0,429
24	0,232
36	0,232
48	0,145
60	0,116
120	0,077

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

Zagregowane dane dotyczące przeżycia z badania Davy 2003 oraz z badania SEER zestawiono z danymi z badania GOG 240 (Wykres 2). Nie zaobserwowano znacznej różnicy w ciągu pierwszych 24 miesięcy. Od 24. miesiąca u pacjentek w badaniu GOG 240 występuje wyższe ryzyko zgonu niż w badaniu Davy 2003 oraz bazie SEER.

Wykres 2.
Porównanie dotyczące OS z badania GOG 240, badania Davy 2003 i bazy SEER



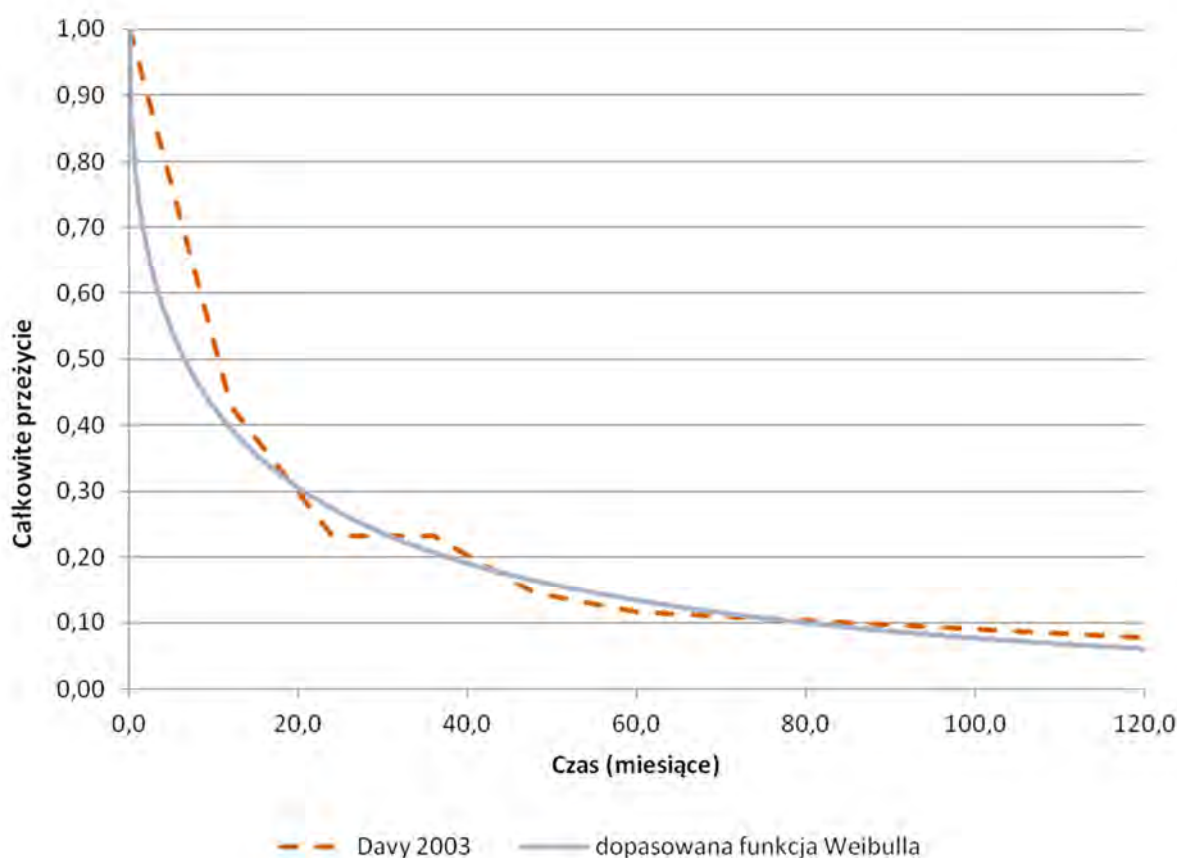
W celu bardziej prawidłowego odzwierciedlenia rzeczywistego przeżycia chorych, dane z GOG 240 zostały skorygowane przy użyciu dwóch danych z bazy SEER oraz badania Davy 2003.

Badanie Davy 2003

W badaniu Davy 2003 [10] zostały podsumowane dane na temat raka szyjki macicy zdiagnozowanego w latach 1984–2000. Dane pochodzą z rejestru onkologii ginekologicznej szpitali Uniwersytetu w Adelaide (Australia). Badanie raportuje przeżycie w 15-letnim horyzoncie czasowym w zależności od wieku pacjenta w momencie diagnozy, czasu diagnozy, stadium i stopnia zaawansowania choroby oraz przebiegu leczenia podstawowego. Wśród 747 pacjentek włączonych do badania u 51 rozpoznano raka szyjki macicy w stadium IV. Ze względu na ograniczoną ilość danych przedstawionych w publikacji, nie było możliwe porównanie populacji z badania GOG 240 z 51 pacjentkami z badania Davy 2003.

Aby uwzględnić dane z badania Davy 2003, w modelu wykorzystano rozkład Weibulla. Pomimo dużej rozbieżności w ciągu pierwszych 20 miesięcy, po tym okresie dopasowanie funkcji do danych jest już znacznie lepsze (Wykres 3). Ponieważ w modelu przyjęto, że alternatywne dane dla całkowitego przeżycia z badania GOG 240 są stosowane dopiero od 37,5 miesiąca (mediana okresu obserwacji badania GOG 240), różnica w pierwszych 20 miesiącach nie jest istotna.

Wykres 3.
Krzywa OS z badania Davy 2003 i dopasowany do danych rozkład Weibulla

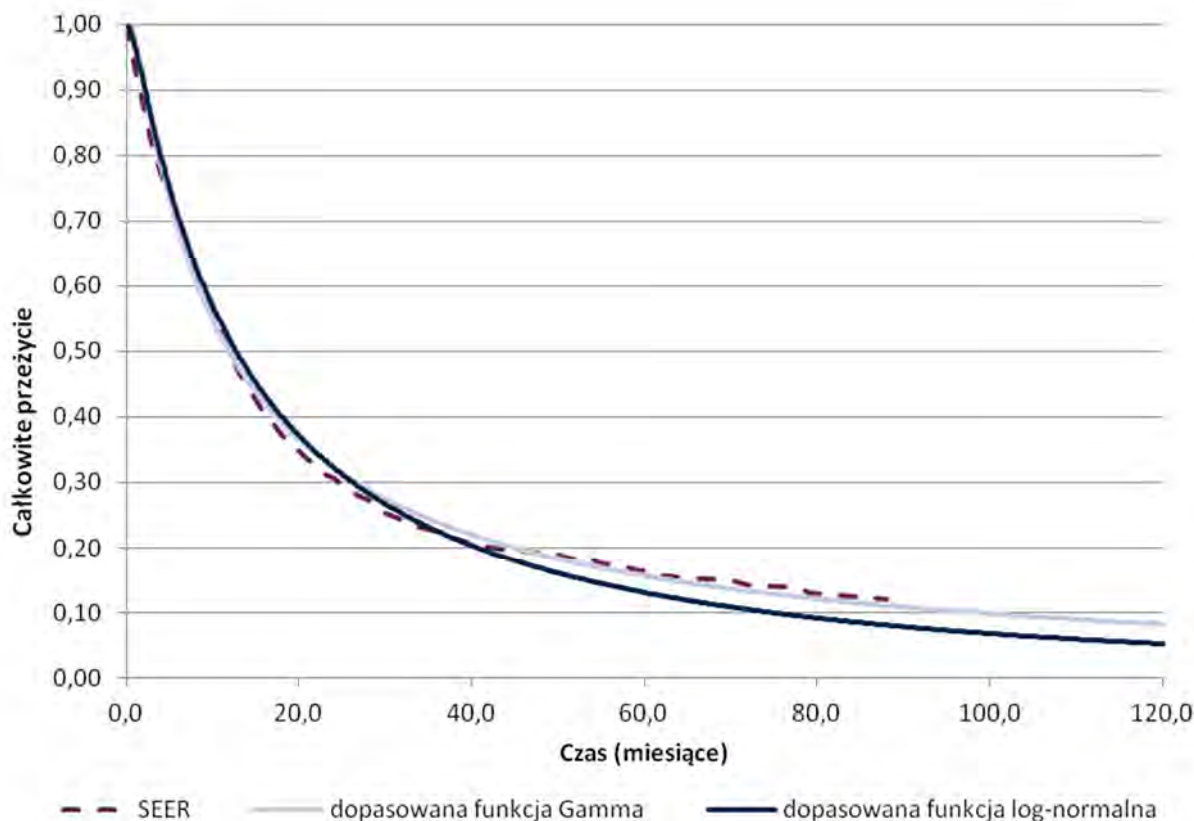


Baza SEER

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

Na podstawie kryteriów AIC i BIC wybrano dwie najlepiej dopasowane do danych SEER funkcje – gamma i log-normalną (Wykres 4).

Wykres 4.
Całkowite przeżycie zgodne z bazą SEER wraz z dopasowanymi rozkładami



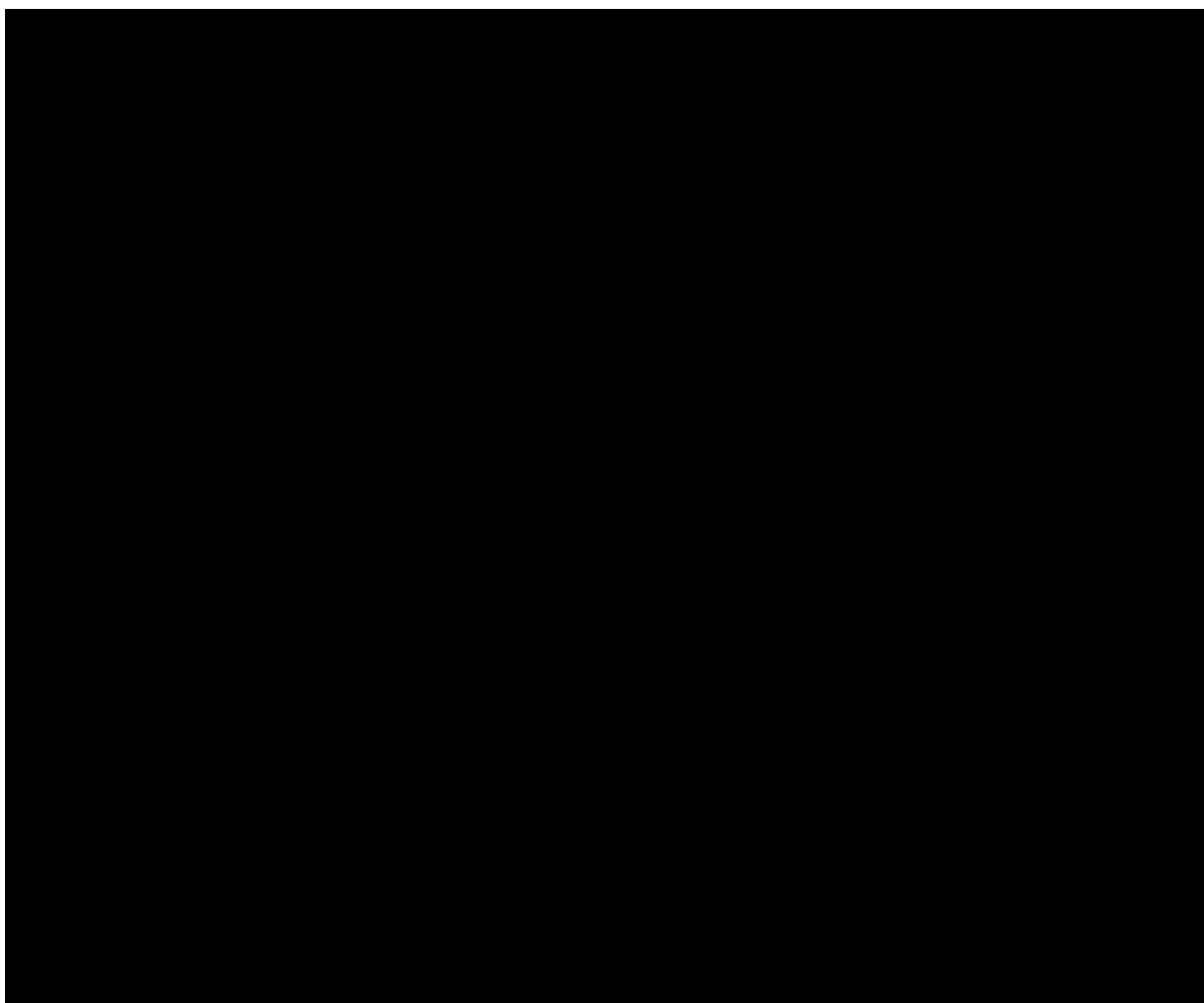
W modelu istnieje możliwość wyboru sposobu modelowania całkowitego przeżycia pacjentów:

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

W analizie uwzględniono funkcje log-normalne dla terapii zawierających cisplatynę oraz funkcje log-logistyczne dla terapii zawierających topotekan, dopasowane do danych z badania GOG 240 z dopasowanymi ogonami na podstawie danych z bazy SEER (rozkład gamma) ze względu na najlepsze dopasowanie do danych. Jako punkt odcięcia, przyjęto medianę okresu obserwacji z badania GOG 240 (██████████). Zastosowane krzywe przedstawiono w poniższej tabeli (Wykres 5).

Wykres 5.

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



CP – CIS+PAX, TP – TOP+PAX

3.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane w badaniu GOG 240 oceniano wg klasyfikacji NCI CTC (NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W analizie uwzględniono tylko zdarzenia o potencjalnym związku z terapią bewacyzumabem, dla których różnica w występowaniu pomiędzy schematami z bewacyzumabem i bez bewacyzumabu była istotna statystycznie. Na podstawie analizy efektywności klinicznej [1], wybrano następujące zdarzenia niepożądane spełniające te kryteria:

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

Częstość uwzględnionych działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8). W modelu częstość poszczególnych działań niepożądanych jest wprowadzona osobno dla chemioterapii zawierającej cisplatynę, a osobno dla chemioterapii zawierającej topotekan. Ze względu na sposób prezentowania danych w badaniu GOG 240 przyjęto, że częstość ta jest taka sama w obu schematach chemioterapii.

Tabela 8.
Częstość uwzględnionych działań niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Stopień ^a	n/N (%)		RR [CI95%]	NNH/RD [CI95%]	p
		CT + BEV	CT			
Przetoka żołądkowo-jelitowa	≥ 3	7/220 (3)	0/219 (0)	14,93 [0,86; 259,9]	NNH = 31 [17; 140]	0,02
Nadciśnienie tętnicze	≥ 2	54/220 (25)	4/219 (2)	13,44 [4,95; 36,47]	NNH = 4 [3; 5]	<0,001
Neutropenia	≥ 4	78/220 (35)	57/219 (26)	1,36 [1,02; 1,81]	NNH = 10 [5; 118]	0,04
Powikłania zatorowo-zakrzepowe	≥ 3	18/220 (8)	3/219 (1)	5,97 [1,78; 19,99]	NNH = 14 [9; 34]	0,001

a) wg NCI CTC,

3.4. Czas trwania leczenia

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

W badaniu GOG 240 czas trwania leczenia był krótszy niż czas przeżycia wolny od progresji w każdej z interwencji. Przyczyny przerwania leczenia (inne niż progresja choroby) dotyczyły głównie działań niepożądanych i powikłań (Tabela 9).

Tabela 9.
Przyczyny przerwania leczenia w badaniu GOG 240

Przyczyna przerwania leczenia	Liczba przypadków (%)	
	CT (n=225)	BEV + CT (n=227)
Zdarzenia niepożądane/ efekty uboczne/ komplikacje	████████	████████
Śmierć w czasie badania	██████	██████
Progresja choroby w czasie aktywnego leczenia	████████	████████
Inne	████████	████████
Przerwanie z powodu innej skomplikowanej choroby	██████	██████
Rezygnacja pacjenta/ odmowa dalszego leczenia z innych powodów niż toksyczność	████████	████████

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

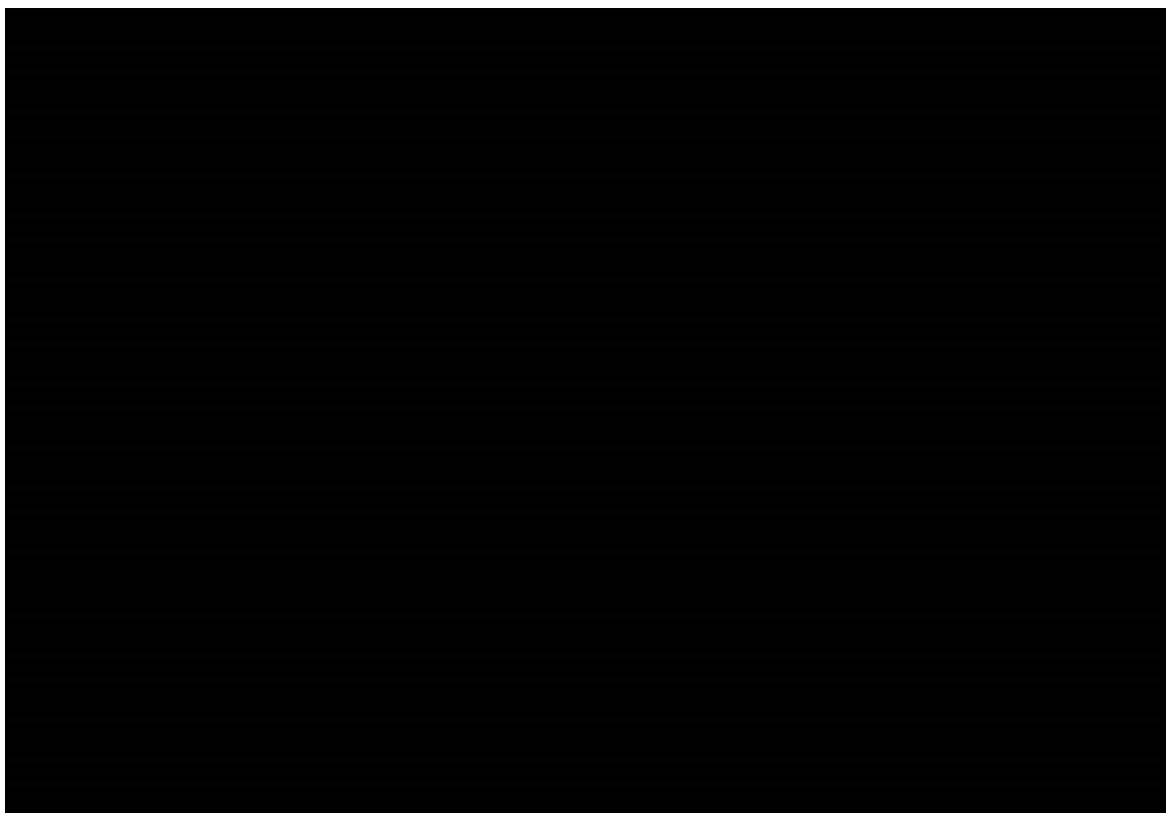
- progresji choroby w czasie leczenia,
- wystąpienia objawów nadwrażliwości na bewacyzumab,
- działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie,
- utrzymującego się pogorszenia sprawności ogólnej,
- wycofania zgody na udział w programie. [11]

Kryteria wykluczenia z programu pokrywają się w większym stopniu z przyczynami przerwania leczenia w badaniu GOG 240, dlatego w analizie podstawowej przyjęto długość terapii zgodną z rzeczywistą długością leczenia w badaniu.

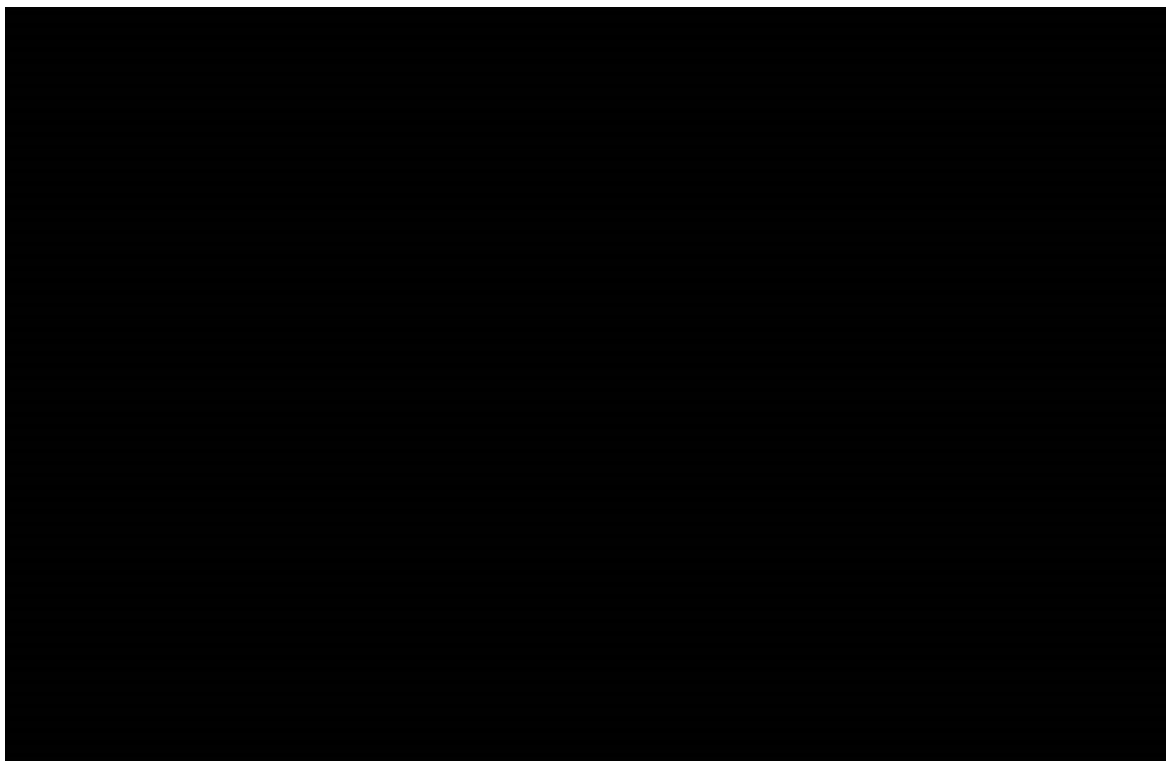
Ponadto na podstawie kryteriów AIC i BIC za najlepiej dopasowany do krzywych TOTT z badania GOG 240 uznano rozkład Weibulla.

Podobnie jak dla danych OS i PFS, również dla TTOT istnieje możliwość wyboru sposobu modelowania krzywych TTOT. W niniejszej analizie przyjęto, że TTOT będzie modelowane za pomocą krzywych Kaplana-Meiera z badania GOG 240 w maksymalnym okresie czasu, dla którego dostępne są dane. Dla schematów zawierających bewacyzumab jako punkt odcięcia, przyjęto ██████████, dla schematu CIS+PAX – ██████████, a dla TOP+PAX – ██████████. W dalszym horyzoncie czasowym odsetek pacjentek stosujących leczenie modelowano za pomocą dostosowanych do danych funkcji Weibulla (Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8).

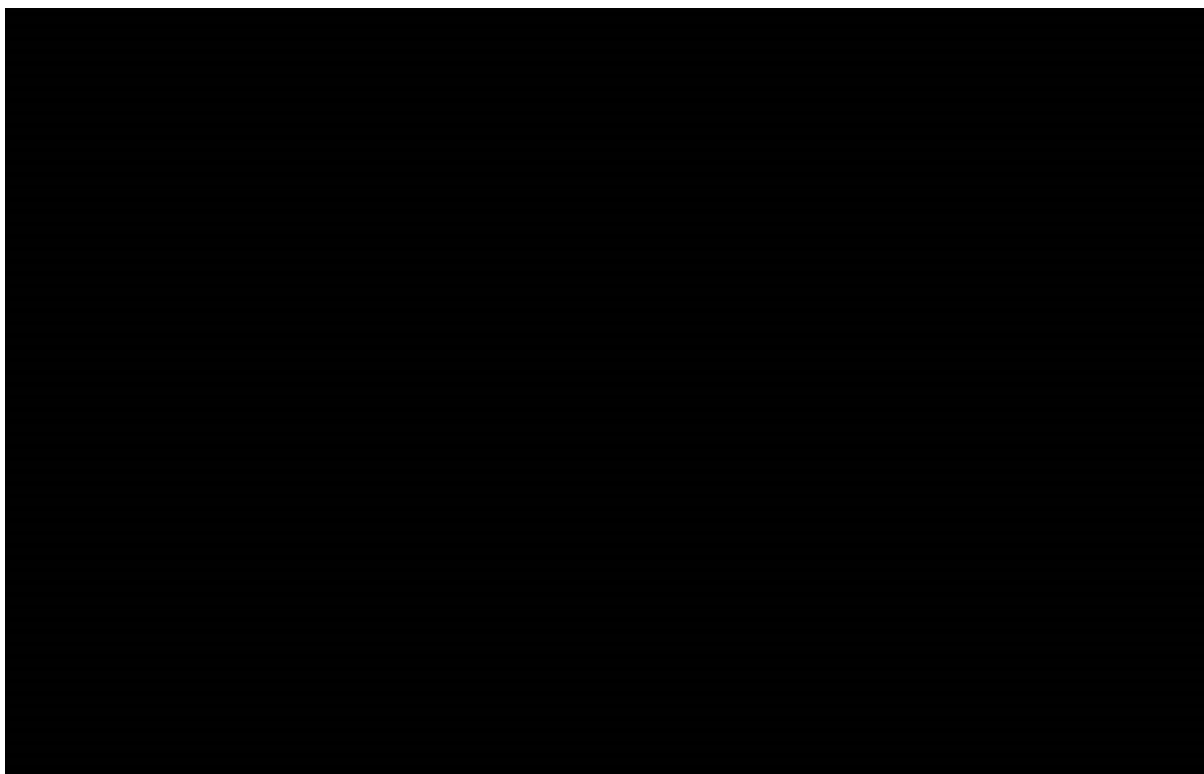
Wykres 6.
Czas trwania leczenia – schemat BEV+CIS+PAX



Wykres 7.
Czas trwania leczenia – schemat BEV+TOP+PAX



Wykres 8.
Czas trwania leczenia - schematy CIS+PAX, TOP+PAX



3.5. Dawkowanie

Dawkowanie każdego z leków przyjęto zgodnie z badaniem GOG 240 oraz analizą efektywności klinicznej [1].

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

Topotekanę zastosowano w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała podawanym od 1 do 3. dnia w skojarzeniu z paklitakselem w dawce 175 mg/m² podawanym pierwszego dnia cyklu. Dawkowanie bewacyzumabu przyjęto na poziomie 15 mg/kg masy ciała podawanego pierwszego dnia cyklu dla każdego schematu leczenia. Uwzględnione dawki leku zastosowane w niniejszej analizie zastawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.
Dawkowanie leków użytych w modelu ekonomicznym

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

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu określone są użyteczności dwóch stanów zdrowia:

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

W celu identyfikacji źródeł danych dotyczących użyteczności wymienionych stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed oraz bazy CEA Registry. W analizie wykorzystano wyniki przeszukania systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych i użyteczności dostarczonego przez Zamawiającego [12]. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiano w Aneksie (rozdz. 13.1.2).

Na podstawie wyników przeszukania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy oraz na podstawie przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego, uwzględniono 12 pozycji, w tym 4 publikacje pierwotne (Zhao 2014 [13], Hildebrandt 2014 [14], Jewell 2011 [15], Einstein 2012 [16]) oraz 8 analiz ekonomicznych (Minion 2015 [17], Phippen 2013 [18], Phippen 2015 [19], raport ERG [20], Chen 2015 [21], Kim 2015 [22], Lesnock 2013 [23], Lee 2015 [24]) raportujących użyteczności dla raka szyjki macicy.

Źródła danych

Zhao 2014

Publikacja Zhao 2014 [13] raportowała wartości użyteczności 194 kobiet w różnych stadiach raka szyjki macicy, określone na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Badanie zostało przeprowadzone w Chinach, wykorzystano jednak brytyjski algorytm wyznaczania użyteczności. Spośród badanych 31 pacjentek miało zaawansowanego raka szyjki macicy, zdefiniowane jako stadium co najmniej IIb. Poniżej zestawiono wartości użyteczności pacjentek z wczesnym i zaawansowanym RSM w zależności o momentu oceny jakości życia (Tabela 11).

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

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

Hildebrandt 2014

W badaniu Hildebrandt 2014 [14] raportowano użyteczności stanów zdrowia 580 kobiet chorych na raka piersi i nowotwory ginekologiczne w Niemczech. Spośród uwzględnionych 17 chorych na RSM 5 było w zaawansowanym stadium choroby. Użyteczność mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu niemieckiego [25]. W publikacji zaprezentowano użyteczności EQ-5D i VAS w zależności od zaawansowania choroby (Tabela 12).

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

Stadium	Wskaźnik	Liczba badanych	Mediana, rozstęp
Wczesny RSM	EQ-5D	12	1,00 [0,80; 1,00]
	VAS	11	0,60 [0,40; 0,78]
Zaawansowany RSM	EQ-5D	2	0,7880 [0,291; 0,999]
	VAS	5	0,39 [0,10; 0,80]

Minion 2015

Analiza ekonomiczna Minion 2015 [17] porównywała terapię BEV+CT z terapią CT u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy w Stanach Zjednoczonych. Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentek z zaawansowanym RSM określono na podstawie oceny lekarzy dotyczącej leczenia i oceny pacjenta dotyczącej odczuwanego bólu. Następnie przeskalowano otrzymaną w badaniu użyteczność dla odpowiedzi na leczenie do 1. Przyjęte użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13). Autorzy zaznaczają, że przyjęte przez nich użyteczności są zgodne z ich odpowiednikami w analizie ekonomicznej Refaat 2014 [26] oceniającej bewacyzumab w leczeniu raka piersi.

Tabela 13
Użyteczności raportowane w badaniu Minion 2015

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

Phippen 2013

W analizie ekonomicznej Phippen 2013 [18] oceniano różne sposoby leczenia chemioterapią oraz terapii w hospicjum domowym u pacjentek z nawrotowym rakiem szyjki macicy. W analizie podstawowej przyjęto, że użyteczność przypisana do każdej terapii wynosi 1. W analizie wrażliwości przyjęto użyteczności od 0,5 do 1 dla schematów leczenia zawierających chemioterapię, których wartości oparto na badaniach dla innych typów raka.

Phippen 2015

Analiza Phippen 2015 [19] porównuje BEV+CT z CT u pacjentek z nawrotowym, przetrwałym lub zaawansowanym stadium raka szyjki macicy. Autorzy publikacji jako surogat wartości użyteczności przyjęli dane na temat przeżycia pacjentek. Podkreślają jednak, że żadna pacjentka otrzymująca chemioterapię nie jest w pełnym zdrowiu, zatem rzeczywiste użyteczności mogą się różnić od przyjętych w analizie.

Raport ERG

Jedyną analizą dotyczącą zaawansowanego raka szyjki macicy, prezentującą bardziej szczegółowe dane dotyczące użyteczności, był raport ERG (*Evidence Review Group*) [20]. W raporcie tym ERG ocenia analizę złożoną przez producenta do NICE porównującą topotekan stosowany z cisplatyną oraz cisplatynę w monoterapii u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. W raporcie rozważono trzy scenariusze dotyczące sposobu przyjęcia użyteczności, bazując na analizie wnioskodawcy:

1. użyteczności na podstawie publikacji dla raka piersi Brown 1998 [27] (bazowa - 0,64, odpowiedź - 0,81, progresja - 0,39)
2. użyteczność bazowa na podstawie badań dla RSM zważona rozkładem stadiów z badania dla topotekanu GOG-0179 (0,67), odpowiedź i progresja z publikacji Brown 1998 [27] (0,81 i 0,39)
3. użyteczność bazowa na podstawie mapowania użyteczności z badania GOG-0179 (0,72), odpowiedź i progresja z publikacji Brown 1998 [27] (0,81 i 0,39) – według ERG wykonane mapowanie było niepoprawne

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

Chen 2015

Celem analizy Chen 2015 [21] była ocena toksyczności i opłacalności radioterapii wiązką z modulacją intensywności dawki (IMRT) w porównaniu z radioterapią konformalną w oparciu o planowanie trójwymiarowe (3D CRT) w leczeniu pooperacyjnym raka macicy oraz raka szyjki macicy. Użyteczności w analizie przyjęto na podstawie badań dla wczesnego raka szyjki macicy oraz wczesnego gruczolakoraka trzonu macicy [15, 16, 28]. Użyteczności przyjęte w analizie, w zależności od obecności wznowy oraz toksyczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14.
Użyteczności przyjęte w analizie Chen 2015

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

Kim 2015

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

Tabela 15.
Użyteczności przyjęte w analizie Kim 2015

Stan zdrowia	Użyteczność
Ostre powikłania	-0,4 ^a
Powikłania (krwawienie z odbytnicy)	0,6
Lokalna kontrola	0,95
Brak lokalnej kontroli	0,65
Po terapii	0,86

Stan zdrowia	Użyteczność
Brachyterapia raka szyjki macicy pod kontrolą obrazowania 2D	0,8
Brachyterapia raka szyjki macicy pod kontrolą obrazowania 3D	0,7

a) spadek użyteczności

Lesnock 2013

Analiza ekonomiczna Lesnock 2013 [23] ocenia opłacalność radioterapii wiązką z modulacją intensywności dawki (IMRT) w porównaniu z radioterapią techniką czteropolową (BOX-RT) u pacjentek z lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badań dla wczesnego raka szyjki macicy [15] oraz innych chorób (w tym nowotwór raka prostaty i raka płuc). Przyjęte w analizie użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16.
Użyteczności przyjęte w analizie Lesnock 2013

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

Lee 2015

Celem analizy Lee 2015 [24] było porównanie limfadenektomii z późniejszą dostosowaną radiochemioterapią oraz radiochemioterapii całej miednicy (bez wcześniejszej limfadenektomii). Użyteczności stanów zdrowia określono, podobnie jak w analizie Lesnock 2013 [23], na podstawie badań dla wczesnego raka szyjki macicy [15] oraz innych chorób (w tym nowotwór raka prostaty i raka płuc). Wykorzystane użyteczności w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Użyteczności przyjęte w analizie Lee 2015

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

Stan zdrowia	Użyteczność
Przewlekłe powikłania żołądkowo-jelitowe	0,63
Przeżycie (po 1. roku)	0,90

Jewell 2011

Badanie Jewell 2011 [15] oceniało użyteczności pacjentek z wczesnym rakiem szyjki macicy w zależności od stosowanej terapii (histerektomia i/lub radiochemioterapia) oraz patologię choroby (niskie ryzyko, umiarkowane ryzyko, wysokie ryzyko). Badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wśród 45 respondentek bez historii raka szyjki macicy, przy użyciu metody VAS oraz TTO. Użyteczności raportowane w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18).

Tabela 18.
Użyteczności raportowane w badaniu Jewell 2011

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (SD)	
	VAS	TTO
minimalnie inwazyjna radykalna histerektomia, niskie ryzyko, brak adjuwantowej radiochemioterapii	0,79 (0,17)	0,96 (0,12)
radykalna histerektomia, niskie ryzyko, brak adjuwantowej radiochemioterapii	0,82 (0,18)	0,90 (0,22)
radykalna histerektomia, umiarkowane ryzyko, brak adjuwantowej radiochemioterapii	0,72 (0,20)	0,90 (0,21)
radykalna histerektomia, umiarkowane ryzyko, adjuwantowa radiochemioterapia	0,64 (0,22)	0,81 (0,29)
radykalna histerektomia, wysokie ryzyko, adjuwantowa radiochemioterapia	0,62 (0,24)	0,78 (0,31)
radiochemioterapia	0,54 (0,27)	0,76 (0,32)
odstąpienie od radykalnej histerektomii, radiochemioterapia	0,46 (0,24)	0,69 (0,35)

Einstein 2012

Badanie Einstein 2012 [16] zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wśród 30 pacjentek, które przeżyły wczesnego raka szyjki macicy (stadium I lub II) zdiagnozowanego co najmniej 3 lata wcześniej. U 28 kobiet spośród 30 nie stwierdzono dowodów trwania choroby. Oprócz tego zrekrutowano 10 respondentów związanych ze służbą zdrowia – spośród lekarzy, stażystów, asystentów lekarzy, pielęgniarek oraz lekarzy i pielęgniarek z wydziałów onkologii ginekologicznej i radioterapii onkologicznej. W badaniu oceniano jakość życia pacjentek związaną z najczęstszymi powikłaniami wczesnego raka szyjki macicy. Użyteczności były wyznaczane metodą VAS i Standard Gamble (SG). Uzyskane wyniki w zależności od metody pomiaru i grupy respondentów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

Tabela 19.
Użyteczności stanów zdrowia w badaniu Einstein 2012

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (95% CI)			
	Standard Gamble		VAS	
	Pacjentki	Lekarze/pielęgniarki	Pacjentki	Lekarze/pielęgniarki
Dysfunkcje seksualne	0,946 (0,871–1)	0,994 (0,93–1)	0,809 (0,701–0,917)	0,868 (0,708–1,029)
Zatrzymanie moczu	0,931 (0,85–1)	0,961 (0,897–1)	0,689 (0,572–0,806)	0,626 (0,463–0,789)
Przetoka moczowa uleczalna operacyjnie	0,927 (0,85–1)	0,960 (0,895–1)	0,621 (0,509–0,733)	0,609 (0,446–0,772)
Obrzęk limfatyczny	0,925 (0,851–0,998)	0,977 (0,921–1)	0,674 (0,567–0,782)	0,749 (0,599–0,9)
Przetoka moczowo-płciowa uleczalna operacyjnie	0,908 (0,834–0,982)	0,950 (0,894–1)	0,564 (0,457–0,672)	0,431 (0,28–0,582)
Urostomia przy przetoce moczowej po radioterapii	0,894 (0,813–0,975)	0,974 (0,919–1)	0,612 (0,495–0,728)	0,599 (0,448–0,749)
Ileostomia przy niedrożności jelita cienkiego po radioterapii	0,876 (0,795–0,956)	0,862 (0,799–0,926)	0,488 (0,372–0,605)	0,503 (0,343–0,663)
Popromienne zapalenie jelit/odbytnicy	0,875 (0,801–0,949)	0,933 (0,869–0,997)	0,448 (0,341–0,556)	0,421 (0,261–0,582)
Kolostomia przy przetoce moczowo-płciowej po radioterapii	0,856 (0,779–0,934)	0,938 (0,874–1)	0,505 (0,393–0,617)	0,577 (0,417–0,737)
Popromienne zapalenie pęcherza moczowego	0,829 (0,755–0,903)	0,941 (0,877–1)	0,437 (0,33–0,545)	0,582 (0,422–0,743)
Niedrożność jelita cienkiego uleczalna bez stomii	0,783 (0,702–0,864)	0,936 (0,872–0,999)	0,424 (0,307–0,541)	0,573 (0,413–0,733)
Kilka powikłań jednocześnie	0,781 (0,702–0,86)	0,882 (0,821–0,943)	0,382 (0,304–0,459)	0,415 (0,273–0,557)
Niedrożność moczowodu	0,758 (0,677–0,839)	0,951 (0,895–1)	0,339 (0,223–0,456)	0,615 (0,463–0,767)

Podsumowanie

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

Wartość użyteczności 1 dla stanu zdrowia PFS wydaje się wartością zawyżoną i odpowiada w tym przypadku przyjęciu przeżycia pacjentów jako surogatu użyteczności. Podejście takie jest odzwierciedlane w niniejszej analizie w przypadku uwzględniania jako efektu zdrowotnego LYG (zyskane lata życia) zamiast QALY.

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

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

Zgodnie z powyższym, żadne z odnalezionych wartości użyteczności odnalezionych w przeprowadzonym przeszukaniu nie zostało uwzględnione w analizie podstawowej. Zamiast tego dla stanu PFS przyjęto zmapowaną wartość użyteczności z badania GOG 240, a dla stanu „Progresja” określono procentowy spadek użyteczności na podstawie badań dla innych typów raka u kobiet.

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

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

3.6.1. Przeżycie wolne od progresji

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

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

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

Algorytmy mapowania FACT na EQ-5D

W celu przedstawienia jakości życia za pomocą rekomendowanego kwestionariusza EQ-5D dokonano systematycznego przeszukania algorytmów mapowania FACT-G / FACT-Cx na EQ-5D w bazie PubMed. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (rozdz. 13.1.3). W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono żadnego algorytmu mapującego FACT-Cx na EQ-5D, odnaleziono natomiast 5 publikacji opisujących 4 algorytmy mapowania FACT-G na EQ-5D (Cheung 2009 [30], Doborez 2007 [31], Lonworth 2014 [32], Young 2015 [33], Teckle 2013 [34]). Poniżej zaprezentowano najważniejsze charakterystyki odnalezionych algorytmów (Tabela 20).

Tabela 20.
Charakterystyka odnalezionych algorytmów mapowania

	Cheung 2009 [30]	Doborez 2007 [31]	Lonworth 2014 [32], Young 2015 [33]	Teckle 2013 [34]
Liczba pacjentów	558	1433	530	367
Państwo	Chiny	USA	USA	Kanada
Typ raka	7 typów (w tym rak piersi 37,1%)	10 typów	13 typów w stadium III lub IV	rak piersi, jelita grubego i płuc
Średni wiek pacjentów [lata]	49,3	57	59	58,7
Srednia wartość FACT-G	81,1	bd.	77,92	78,87
Odsetek kobiet (%)	63	47	48	67
Bazowanie algorytmu	Algorytm bazuje na stanie fizycznym, emocjonalnym i funkcjonowaniu w życiu codziennym	Algorytm bazuje na podskalach: braku energii, złym samopoczuciu, zdolności do pracy oraz zdolności do radości z życia	Algorytm bazuje na podskalach: braku energii, problemach z zaspokojeniem potrzeb rodziny, bólu, poczuciu smutku, utracie nadziei oraz zdolności do pracy	Algorytm bazuje na stanie fizycznym, emocjonalnym i funkcjonowaniu w życiu codziennym
Metoda	CLAD	OLS	OLS	CLAD
Średni błąd bezwzględny	0,095	0,19	0,111	0,095

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

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

Publikacja	Średnia	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
Cheung 2009	■	■	■	■	■	■	■

Publikacja	Średnia	SD	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
Doborez 2007	■	■	■	■	■	■	■
Longworth 2014, Young 2015	■	■	■	■	■	■	■
Teckle 2013	■	■	■	■	■	■	■

Populacja wykorzystana do generowania algorytmu Cheung 2009 składała się z pacjentów z Azji, dlatego wyniki mapowania na podstawie tego algorytmu nie zostały wzięte pod uwagę przy dalszej analizie. Algorytm Doborez 2007 skupia się głównie na podskalach formularza FACT-G, z tego powodu został odrzucony. Autorzy algorytmu przedstawionego w publikacjach Longworth 2014 oraz Young 2015 podkreślają natomiast, że skonstruowany przez nich algorytm mapowania ma tendencję do zawyżania użyteczności pacjentów z niską jakością życia oraz zaniżania wartości, które powinny odpowiadać jakości życia w bardzo dobrym stanie zdrowia. Dlatego też wyniki mapowania z użyciem tego algorytmu również nie zostały wzięte pod uwagę. Ostatecznie w analizie wykorzystano algorytm mapowania omówiony w publikacji Teckle 2013.

3.6.2. Progresja

Z uwagi na wykazany wcześniej brak dostępnych wiarygodnych danych dla populacji pacjentek z RSM, spadek użyteczności pacjentek w stanie „Progresja” określono na podstawie publikacji dotyczących innych nowotworów: raka piersi (Lloyd 2006 [35]) i raka jajnika (Al-Dakkak 2014 [36]).

W badaniu Lloyd 2006 [35] opisano model wyznaczania użyteczności dla pacjentek z przerzutowym rakiem piersi w zależności od wieku, progresji, odpowiedzi na leczenie oraz występujących powikłań. Uwzględniając średni wiek pacjentek z badania GOG 240, oszacowano spadek użyteczności po progresji o 33,9% (Tabela 22).

W systematycznym przeglądzie Al-Dakkak 2014 [36], zestawiono użyteczności stanów zdrowia pacjentek z rakiem jajnika w zależności od typu zaawansowania raka oraz toksyczności leczenia, wyznaczone przy użyciu metody TTO, VAS i EQ-5D. Na ich podstawie wyznaczono spadki użyteczności związane z progresją u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (Tabela 22).

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

Publikacja	Stan zaawansowania choroby	Spadek użyteczności	Metoda
Al-Dakkak 2014 [36]	Nawrotowy rak jajnika/stopień toksyczności 1-2	18,2%	VAS
	Nawrotowy rak jajnika/stopień toksyczności 1-2	20%	TTO
	Nawrotowy rak jajnika/stopień toksyczności 3-4	32,5%	VAS
	Nawrotowy rak jajnika/stopień toksyczności 3-4	23%	TTO

Publikacja	Stan zaawansowania choroby	Spadek użyteczności	Metoda
	Zaawansowany rak jajnika	10,8%	EQ-5D
	Wrażliwy na platynę nawrotowy rak jajnika	9,6%	EQ-5D
Lloyd 2006 [35]	Przerzutowy rak piersi	33,9%	Standard Gamble

Średnia z 7 wyznaczonych na podstawie publikacji Lloyd 2006 i Al-Dakkak 2014 spadków użyteczności wynosi 21,1%, a mediana 20%. W niniejszej analizie uwzględniono spadek użyteczności po wystąpieniu progresji wynoszący 20%. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tego parametru na wyniki, przyjmując minimalny i maksymalny odsetek z uwzględnionych publikacji (odpowiednio 9,6% i 33,9%).

3.6.3. Podsumowanie

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

Tabela 23.
Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej

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

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

Koszt bewacyzumabu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

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

Koszty cisplatyny, topotekanu i paklitakselu

Cenę za miligram substancji czynnej cisplatyny, topotekanu oraz paklitakselu oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku [37] (Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28).

Tabela 26.
Leki zawierające cisplatynę

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
Cisplatin Actavis	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	8,96	9,41	9,41	0,94
Cisplatin Actavis	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	42,12	44,23	44,23	0,88
Cisplatin Teva	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	8,64	9,07	9,07	0,91
Cisplatin Teva	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	32,40	34,02	34,02	0,68
Cisplatin Teva	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	64,80	68,04	68,04	0,68
Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,03	9,48	9,48	0,95
Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	42,12	44,23	44,23	0,88
Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	75,60	79,38	79,38	0,79
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	6,48	6,80	6,80	0,68

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	20,52	21,55	21,55	0,86
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	34,56	36,29	36,29	0,73
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	64,80	68,04	68,04	0,68

Tabela 27.
Leki zawierające topotekan

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
Hycamtin	proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg	5 fiol.	539,46	566,43	566,43	113,29
Hycamtin	proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji	4 mg	1 fiol. a 17 ml	431,57	453,15	453,15	113,29
Topotecan Hospira	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	4 mg/4 ml	5 fiol. a 4 ml	1593,00	1672,65	1672,65	83,63
Topotecan medac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	78,30	82,22	82,22	82,22
Topotecan medac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	156,60	164,43	164,43	82,22
Topotecan medac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	313,20	328,86	328,86	82,22
Topotecanum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	78,30	82,22	82,22	82,22
Topotecanum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	313,20	328,86	328,86	82,22

Tabela 28.
Leki zawierające paklitaksel

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	27,00	28,35	28,35	0,95

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg [zł]
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 16,7 ml	52,92	55,57	55,57	0,55
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	75,60	79,38	79,38	0,53
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	151,20	158,76	158,76	0,53
Paclitaxel Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	302,40	317,52	317,52	0,53
Paclitaxel Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	30 mg	1 fiol.a 5 ml	32,40	34,02	34,02	1,13
Paclitaxel Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	108,00	113,40	113,40	1,13
Paclitaxel Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	150 mg	1 fiol.a 25 ml	162,00	170,10	170,10	1,13
Paclitaxel Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	300 mg	1 fiol.a 50 ml	324,00	340,20	340,20	1,13
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	27,00	28,35	28,35	0,95
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	52,92	55,57	55,57	0,55
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	151,20	158,76	158,76	0,53
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	88,56	92,99	92,99	0,62
Paclitaxelum Accord,	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	303,48	318,65	318,65	0,53
Sindaxel	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	294,84	309,58	309,58	1,03
Sindaxel	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	40,74	42,78	42,78	1,43
Sindaxel	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	99,79	104,78	104,78	1,05
Sindaxel	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	843,48	885,65	885,65	3,41

Na podstawie powyższych danych oraz danych sprzedażowych za okres październik 2014–wrzesień 2015 oszacowano średnie koszty za miligram każdej z substancji (Tabela 29). W ramach wrażliwości rozważono przyjęcie minimalnego i maksymalnego kosztu substancji.

Tabela 29.
Koszt mg substancji czynnej

Substancja czynna	Średni koszt za mg [zł]	Minimalny koszt za mg [zł]	Maksymalny koszt za mg [zł]
Cisplatinum	0,71	0,68	0,95
Topotecanum	83,87	82,22	113,29
Paclitaxelum	0,98	0,53	3,41

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

Tabela 30.
Koszty leków na 3-tygodniowy cykl terapii

	Koszt na 3-tygodniowy cykl terapii
BEV	
CIS+PAX	357,65 zł
TOP+PAX	623,44 zł

3.7.2. Koszty podania leków

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

- Zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) [38] oraz
- Zarządzenia nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [39].

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

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

Tabela 31.
Jednostkowe koszty podania leków

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10	52 zł	520 zł
5.08.07.0000001	hospitalizacja ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu	9	52 zł	468 zł

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

Tabela 32.
Koszt podania leków na cykl terapii

Schemat leczenia	Koszt podania leków / cykl terapii
BEV + CIS + PAX	468 zł
BEV + TOP + PAX	1 404 zł
CIS + PAX	520 zł
TOP + PAX	1 560 zł

Ze względu na przyjęcie w niniejszej analizie czasu trwania terapii zgodnego z badaniem GOG 240, wykorzystane krzywe dotyczące czasu trwania terapii w schematach BEV+CT są różne dla bewacyzumabu oraz chemioterapii. Wynika stąd, że część pacjentek w pewnym momencie może przerwać leczenie bewacyzumabem, ale kontynuować chemioterapię, co w konsekwencji ma wpływ na sposób finansowania podania leczenia – zamiast podania w ramach programu lekowego, podanie chemioterapii powinno być wtedy rozliczane w ramach świadczeń dla chemioterapii, co mogłoby się wiązać z innym kosztem podania. Ze względu na formę danych TTOT nie jest możliwe określenie odsetka takich pacjentek. Różnica w kosztach podania w takim przypadku nie została zatem uwzględniona w analizie.

3.7.3. Koszty monitorowania pacjentów

Sposób monitorowania pacjentów jest różny w zależności od stosowanego leczenia aktywnego lub jego braku. Sposób rozliczania świadczeń wykonywanych w ramach monitorowania jest również inny, co przekłada się na różnice w kosztach.

3.7.3.1. Pacjentki leczone

Pacjentki leczone bewacyzumabem monitorowane są w ramach programu lekowego. Ryczałt roczny monitorowania pacjentek w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy

określono na podstawie wyceny programu leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika, w którym również stosowany jest bewacyzumab. Ze względu na podobny zakres badań diagnostycznych w obu programach, koszty te powinny być zbliżone. [11, 37]

Koszt świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika* wyznaczono zgodnie z Zarządzeniem nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [38] (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszt monitorowania pacjentów w ramach programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Koszt punktu	Koszt roczny	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000057	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika	47,7	52 zł	2 480,40 zł	47,54 zł

Monitorowanie pacjentek stosujących samą chemioterapię odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, zgodnie z Zarządzeniem nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju „leczenie szpitalne” w zakresie „chemioterapia” [40] (Tabela 34).

Tabela 34.
Koszt monitorowania chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	260 zł

Zgodnie z treścią Zarządzenia nr 80/2014/DGL, wizyta monitorująca w ramach chemioterapii może odbywać się nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W tabeli poniżej (Tabela 35) przedstawiono średni koszt monitorowania pacjentów na cykl modelu (1 tydzień) w ramach chemioterapii w zależności od przyjętej częstotliwości wizyt.

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

Częstotliwość wizyt monitorujących	Koszt jednej wizyty	Koszt tygodniowy
Raz na trzy miesiące	260 zł	19,93 zł
Raz w miesiącu	260 zł	59,79 zł

Ze względu na brak danych o częstotliwości wizyt monitorujących pacjentek z RSM leczonych chemioterapią, w analizie podstawowej przyjęto taki sam koszt monitorowania tych pacjentek, jak u pacjentek leczonych w ramach programu lekowego. Koszt ten wpisuje się pomiędzy oszacowane powyżej wartości. Ponadto, ze względu na charakter terapii BEV + CT w porównaniu do CT, koszt monitorowania pacjentek leczonych samą chemioterapią nie powinien być wyższy niż koszt monitorowania pacjentek, które oprócz chemioterapii stosują również bewacyzumab. Przyjęcie zatem kosztu monitorowania pacjentek leczonych CT, takiego jak dla terapii BEV + CT, wydaje się uzasadnione (Tabela 36).

Tabela 36.
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentek leczonych przyjęty w analizie

Wariant	Tygodniowy koszt monitorowania	
	BEV + CT	CT
Podstawowy	47,54 zł	47,54 zł
Minimalny	-	19,93 zł
Maksymalny	-	59,79 zł

3.7.3.2. Pacjentki nieleczone

Ze względu na brak odpowiednich danych, częstotliwość wizyt monitorujących pacjentki z RSM, które przerwały terapię BEV+CT lub CT, określono na podstawie maksymalnej częstotliwości wizyt pacjentek stosujących chemioterapię (por. rozdz. 3.7.3.1). Założono zatem, że pacjentki nieleczone raz w miesiącu odbywają wizytę u onkologa, niezależnie od stosowanej wcześniej terapii. Ze względu na brak stosowania leczenia aktywnego, monitorowanie ich stanu zdrowia nie może być rozliczane w ramach programu lekowego ani świadczeń dla chemioterapii. Dlatego w analizie przyjęto, że monitorowanie pacjentek nieleczonych odbywa się w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Koszt wizyty monitorującej przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju „ambulatoryjna opieka specjalistyczna” [41] (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt wizyty u onkologa

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10 zł	35 zł

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

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

Wariant	Tygodniowy koszt monitorowania	
	BEV + CT	CT
Podstawowy	8,05 zł	8,05 zł

3.7.4. Leczenie zdarzeń niepożądanych

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

- Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [41],
- Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [42],
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku [37].

W analizie uwzględniono tylko zdarzenia o potencjalnym związku z terapią bewacyzumabem, dla których różnica w występowaniu pomiędzy schematami z bewacyzumabem i bez bewacyzumabu była istotna statystycznie (por. rozdz. 3.3). Ostatecznie wybrano następujące zdarzenia niepożądane spełniające te kryteria:

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

3.7.4.1. Przetoka żołądkowo-jelitowa w stopniu ≥ 3

Zgodnie z Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej [43] współistnienie choroby nowotworowej jest jednym z czynników utrudniających samoistne zamknięcie przetoki układu pokarmowego. Dlatego w analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia przetoki żołądkowo-jelitowej u pacjentek z RSM stosujących BEV+CT lub CT, konieczne jest wykonanie zabiegu chirurgicznego, bez wcześniejszego leczenia zachowawczego.

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

Hospitalizacje

Koszt hospitalizacji pacjentów związany z leczeniem chirurgicznym przetoki żołądkowo-jelitowej został wyznaczony przy uwzględnieniu odpowiednich grup JGP [42] (Tabela 39).

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

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0006012	F12	Duże zabiegi żołądka i dwunastnicy	108	33	5
5.51.01.0006022	F22	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego	137	-	-

Średni koszt hospitalizacji związanych z leczeniem przetoki żołądkowo-jelitowej oszacowano, wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według statystyk JGP dla danej grupy [44] (Tabela 40).

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

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt punktu	Liczba hospitalizacji w ciągu roku wg statystyk JGP ^a	Koszt hospitalizacji
Duże zabiegi żołądka i dwunastnicy	108	52,00 zł	101	5 616,00 zł
Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego	137	52,00 zł	201	7 124,00 zł
Średni koszt hospitalizacji				6 619,67 zł

a) uwzględniono tylko hospitalizacje dla rozpoznań: *Przetoka żołądka lub dwunastnicy*, *Przetoka jelitowa*
Mediana długości hospitalizacji dla *Przetoki żołądka lub dwunastnicy* to 11 dni, a dla *Przetoki jelitowej* – 10 dni

3.7.4.2. Nadciśnienie tętnicze w stopniu ≥ 2

Według statystyk JGP [44] odsetek hospitalizacji z powodu nadciśnienia wtórnego wśród wszystkich hospitalizacji związanych z nadciśnieniem wynosi 0,27%. Założono zatem, że pacjenci w przypadku nadciśnienia tętniczego wywołanego terapią BEV+CT lub CT nie podlegają hospitalizacji.

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

Wizyty ambulatoryjne związane z leczeniem nadciśnienia tętniczego

Zakres procedur diagnostycznych realizowanych w trakcie poszczególnych wizyt ambulatoryjnych u pacjentów z nadciśnieniem zależy od indywidualnych charakterystyk pacjenta, etapu leczenia, a także od stopnia nasilenia. Trudno określić realną częstość wykonywania poszczególnych badań właściwych dla diagnostyki i terapii nadciśnienia. W obliczeniach przyjęto, że wycena jednej wizyty

ambulatoryjnej jest średnią z wycen dla głównych grup z katalogu świadczeń ambulatoryjnych, które umożliwiają rozliczenie standardowych badań z zakresu diagnostyki nadciśnienia [41] (Tabela 41).

Tabela 41.
Specjalistyczne porady ambulatoryjne – nadciśnienie tętnicze

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Przykładowe badania / procedury możliwe do rozliczenia w ramach grupy
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	Wyłącznie wywiad, morfologia + stężenie BNP + badanie fizykalne
5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	RTG klatki, pełne badania laboratoryjne (badanie ogólne moczu, białko w moczu, lipidogram, klirens kreatyniny, kwas moczowy, aldosteron, hormon tyreotropowy, anhydraza węglanowa, hemoglobina glikowana)
5.30.00.0000017	Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10	Echokardiografia
5.30.00.0000013	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	Elektrokardiografia z 12 lub więcej podprowadzeniami (z opisem) + RTG klatki piersiowej, monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter) – Holter RR
Średnia		8,375	

Na podstawie publikacji Wassel 2011 [45] wyznaczono, że leczenie nadciśnienia tętniczego wymaga średnio 4 wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku. Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszty wizyt specjalistycznych – nadciśnienie tętnicze

	Średnia liczba punktów za wizytę	Koszt punktu	Koszt wizyty	Liczba wizyt w roku	Koszt wizyt/rok
Wizyta specjalistyczna	8,375	10,00 zł	83,75 zł	4	335,00 zł

Leki

Grupy leków stosowanych w nadciśnieniu określono na podstawie badania DETENT [46]. Koszty leczenia nadciśnienia zostały oszacowane w oparciu o częstości stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych wśród pacjentów z nadciśnieniem pochodzące z badania DETENT [46] oraz na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2016 roku [37] z uwzględnieniem danych sprzedażowych za okres październik 2014 – wrzesień 2015 [47] (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Grupa leków	Częstość stosowania grup leków hipotensyjnych	Koszt dobowy		Koszt leków roczny	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
ACE-I	82,2%	0,16	0,55	56,92	202,48
Beta-blokery	81,2%	0,17	0,48	60,41	173,82
Antagoniści wapnia	31,4%	0,19	0,40	71,10	144,30
Sartany	24,5%	0,51	0,83	186,52	303,22
Diuretyki	53,6%	0,16	0,35	59,26	126,62
Alfa-adrenolityki	9,7%	0,65	0,93	239,13	340,07
Inne (klonidyna)	17,7%	0,72	1,03	264,29	377,38
Koszt całkowity		0,73	1,63	265,60	594,83

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 44) zestawiono roczne i tygodniowe koszty leczenia nadciśnienia tętniczego w stopniu ≥ 2 .

Tabela 44.
Koszty leczenia nadciśnienia tętniczego

Kategoria	Średni koszt leczenia nadciśnienia	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Wizyty ambulatoryjne	335,00 zł	335,00 zł
Leki	265,60 zł	594,83
Łączny koszt roczny	600,60 zł	929,83 zł
Łączny koszt tygodniowy	11,51 zł	17,82 zł

3.7.4.3. Neutropenia w stopniu ≥ 4

W przypadku wystąpienia neutropenii w stopniu ≥ 4 wskazana jest hospitalizacja pacjentów ze względu na wysokie ryzyko infekcji spowodowane znacznym obniżeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych. [48–50]

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

Hospitalizacje

W analizie przyjęto, że hospitalizacja związana z leczeniem neutropenii będzie rozliczona w ramach grupy JGP „S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni” [42] (Tabela 45).

Tabela 45.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu neutropenii w stopniu ≥ 4

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0016005	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	65	-	-

Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktu	Koszt hospitalizacji
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	65	52,00 zł	3 380,00 zł

3.7.4.4. Powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu ≥ 3

W badaniu GOG 240 [51] jako powikłania zatorowo-zakrzepowe wyróżniono:

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

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

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

Hospitalizacje

Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem powikłań zatorowo-zakrzepowych oszacowano, przypisując koszty hospitalizacji odpowiednich grup JGP [42] oraz wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według statystyk JGP [44] dla danej grupy w uwzględnionych wskazaniach. Uzyskany w ten sposób średni koszt hospitalizacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszt hospitalizacji w leczeniu epizodu związanego z powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi ≥ 3

Kod JGP	Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt hospitalizacji ^a
E02	Inne zabiegi kardiochirurgiczne > 17 r.ż. *	27	404	21 008,00 zł

Kod JGP	Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt hospitalizacji ^a
E04	Pomostowanie naczyń wieńcowych zastyka *	276	654	34 008,00 zł
E05	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 69 r.ż. lub z pw *	8 490	404	21 008,00 zł
E06	Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw *	4 521	383	19 916,00 zł
E07	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni*	263	429	22 308,00 zł
E10	OZW - diagnostyka inwazyjna *	29 273	89	4 628,00 zł
E11	OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni *	2 466	316	16 432,00 zł
E12	OZW - leczenie inwazyjne złożone *	58 686	264	13 728,00 zł
E13	OZW - leczenie inwazyjne > 3 dni *	11 221	236	12 272,00 zł
E14	OZW - leczenie inwazyjne < 4 dni *	3 314	180	9 360,00 zł
E16	OZW > 69 r.ż. lub z pw	11 424	55	2 860,00 zł
E17	OZW < 70 r.ż.	5 674	37	1 924,00 zł
E18	OZW bez uniesienia ST	9 356	30	1 560,00 zł
E19	OZW - leczenie z zastosowaniem leku trombolitycznego drugiej/ trzeciej generacji	23	135	7 020,00 zł
E20	Angioplastyka wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów DES *	9 977	295	15 340,00 zł
E23	Angioplastyka wieńcowa z implantacją DES *	26 739	245	12 740,00 zł
E24	Angioplastyka z implantacją nie mniej niż dwóch stentów lub wielonaczyniowa *	682	150	7 800,00 zł
E25	Angioplastyka z zastosowaniem jednego stentu i inne zabiegi *	2 269	124	6 448,00 zł
E26	Angioplastyka wieńcowa balonowa*	2 940	96	4 992,00 zł
E27	Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne *	55 627	32	1 664,00 zł
E34	Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego *	332	512	26 624,00 zł
E36	Wszczepienie/ wymiana CRT-D > 17 r.ż.*	58	769	39 988,00 zł
E37	Reperacja/ repozycja/ rewizja/ wymiana elektrody/ układu stymulującego/ kardiowertera-defibrylatora *	18	59	3 068,00 zł
E56	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	45 432	40	2 080,00 zł
E57	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	31 857	31	1 612,00 zł

Kod JGP	Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt hospitalizacji ^a
F26	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych)	495	57	2 964,00 zł
A45	Choroby naczyń mózgowych - leczenie zachowawcze	27 764	59	3 068,00 zł
A46	Przemijające niedokrwienie mózgu	15 339	37	1 924,00 zł
A47	Przemijające niedokrwienie mózgu - rozszerzona diagnostyka	27 937	74	3 848,00 zł
A51	Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	5 656	242	12 584,00 zł
A50	Udar mózgu - leczenie	11 008	37	1 924,00 zł
A49	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	20 790	77	4 004,00 zł
A48	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	44 268	162	8 424,00 zł
A87A	Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.	1 214	31	1 612,00 zł
E55	Zakrzepica żył głębokich	6 138	40	2 080,00 zł
D16	Zator płucny	13 591	80	4 160,00 zł
Q66	Choroby naczyń	6 862	48	2 496,00 zł
Średni koszt hospitalizacji				6 237,90 zł

a) Koszt punktu – 52 zł

3.7.4.5. Podsumowanie

Uwzględnione w analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 48). W modelu koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jest naliczany co cykl (1 tydzień), tak długo, jak długo trwa terapia przeciwnowotworowa. Ze względu na sposób oszacowania kosztów leczenia poszczególnych działań niepożądanych, koszty leczenia przetoki żołądkowo-jelitowej, neutropenii i powikłań zatorowo-zakrzepowych zostały wprowadzone do modelu jako koszty całkowite, natomiast koszt leczenia nadciśnienia został wprowadzony bezpośrednio jako koszt tygodniowy.

Tabela 48.
Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Typ kosztu leczenia AE	NFZ	NFZ + pacjent
Przetoka żołądkowo-jelitowa w stopniu ≥ 3	całkowity	6 619,67 zł	6 619,67 zł
Nadciśnienie w stopniu ≥ 2	tygodniowy	11,51 zł	17,82 zł
Neutropenia w stopniu ≥ 4	całkowity	3 380,00 zł	3 380,00 zł
Powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu ≥ 3	całkowity	6 237,90 zł	6 237,90 zł

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

Na podstawie wprowadzonych kosztów leczenia AE, częstości ich występowania (por. rozdz. 3.3) oraz – w przypadku wprowadzenia całkowitych kosztów leczenia AE – średnich długości poszczególnych terapii z badania GOG 240, liczony jest w modelu tygodniowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej terapii przeciwnowotworowej (Tabela 49).

Tabela 49.
Tygodniowe koszty leczenia działań niepożądanych

Schemat	NFZ	NFZ+pacjent
BEV+CIS+PAX	85,20 zł	86,75 zł
BEV+TOP+PAX	85,20 zł	86,75 zł
CIS+PAX	48,23 zł	48,34 zł
TOP+PAX	48,23 zł	48,34 zł

4. WYNIKI

4.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi 1,97 QALY dla schematu BEV+CIS+PAX oraz 1,62 QALY dla schematu CIS+PAX. Różnica w QALY wynosi 0,35. Długość życia skorygowana jakością dla schematu BEV+TOP+PAX wynosi 1,80 QALY oraz 1,43 QALY dla TOP+PAX, różnica w QALY to 0,37 LY (Tabela 50).

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

Tabela 50.
Wyniki kliniczne

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z CIS+PAX a schematem CIS+PAX wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem BEV w skojarzeniu z TOP+PAX a schematem TOP+PAX wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 51).

Tabela 51.
Wyniki ekonomiczne

Kategoria kosztowa	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX	TOP + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
Perspektywa płatnika publicznego						
Bewacyzumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztowa	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX	TOP + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
Monitorowanie terapii	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Monitorowanie pacjentek nieleczonych	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów						
Bewacyzumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Chemioterapia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Podanie leków	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Monitorowanie terapii	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Monitorowanie pacjentek nieleczonych	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z CIS+PAX zamiast samego schematu CIS+PAX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości ██████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Koszt dodatkowego LY to ██████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████ z perspektywy wspólnej (Tabela 52).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumab w skojarzeniu z TOP+PAX zamiast samego schematu TOP+PAX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości ██████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Koszt dodatkowego LY to ██████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████ z perspektywy wspólnej (Tabela 52).

Tabela 52.
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i ceny progowe

Wynik	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
Perspektywa płatnika publicznego		
ICUR	██████	██████
ICER	██████	██████
Progowa cena zbytu netto – opak. 100 mg	██████	██████
Progowa cena zbytu netto – opak. 400 mg	██████	██████

Wynik	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
ICUR	██████████	██████████
ICER	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto – opak. 100 mg	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto – opak. 400 mg	██████████	██████████

4.3. Wyniki ekonomiczne ██████████

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z CIS+PAX a schematem CIS+PAX wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z TOP+PAX a schematem TOP+PAX wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 53).

Tabela 53.
Wyniki ekonomiczne ██████████

Kategoria kosztowa	BEV + CIS + PAX	CIS + PAX	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX	TOP + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
Perspektywa płatnika publicznego						
Bewacyzumab	██████████	██	██████████	██████████	██	██████████
Chemioterapia	██████████	██████████	██	██████████	██████████	██
Podanie leków	██████████	██████████	██	██████████	██████████	██
Leczenie zdarzeń niepożądanych	██████████	██	██████████	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie terapii	██████████	██	██	██████████	██████████	██
Monitorowanie pacjentek nieleczonych	██	██	██	██	██	██
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów						
Bewacyzumab	██████████	██	██████████	██████████	██	██████████
Chemioterapia	██████████	██████████	██	██████████	██████████	██
Podanie leków	██████████	██████████	██	██████████	██████████	██
Leczenie zdarzeń niepożądanych	██████████	██	██████████	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie terapii	██████████	██	██	██████████	██████████	██
Monitorowanie pacjentek nieleczonych	██	██	██	██	██	██
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z CIS+PAX zamiast samego schematu CIS+PAX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Koszt dodatkowego LY to ██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy wspólnej (Tabela 54).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z TOP+PAX zamiast samego schematu TOP+PAX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Koszt dodatkowego LY to ██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy wspólnej (Tabela 54).

Tabela 54.
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i ceny progowe

Wynik	BEV + CIS + PAX vs CIS + PAX	BEV + TOP + PAX vs TOP + PAX
Perspektywa płatnika publicznego		
ICUR	██████████	██████████
ICER	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto – opak. 100 mg	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto – opak. 400 mg	██████████	██████████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
ICUR	██████████	██████████
ICER	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto – opak. 100 mg	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto – opak. 400 mg	██████████	██████████

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

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

Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 55). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 55.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy analizy (30 lat)	15 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy, przy uwzględnieniu średniej z median czasu przeżycia dla krzywych uwzględnionych w modelu
2a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
3a		dane z bazy SEER, dopasowany rozkład log-normalny	Alternatywne sposoby długoterminowej ekstrapolacji danych
3b	Metoda ekstrapolacji długoterminowego przeżycia (dane z bazy SEER, dopasowany rozkład gamma)	na podstawie danych z publikacji Davy 2003	
3c		ekstrapolacja danych z badania GOG 240	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
4a	Funkcja parametryczna dopasowana do danych OS z badania GOG 240 – dane krótkoterminowe – schematy zawierające CIS (rozkład log-normalny)	rozkład Weibulla	Alternatywne funkcje rozkładu
4b		rozkład wykładniczy	
4c		rozkład log-logistyczny	
4d		rozkład gamma	
4e		rozkład Gomperta	
4f		krzywa Kaplana-Meiera	
5a	Funkcja parametryczna dopasowana do danych OS z badania GOG 240 – dane krótkoterminowe – schematy zawierające TOP (rozkład log-logistyczny)	rozkład Weibulla	Alternatywne funkcje rozkładu
5b		rozkład wykładniczy	
5c		rozkład log-normalny	
5d		rozkład gamma	
5e		rozkład Gomperta	
5f		krzywa Kaplana-Meiera	
6a	Funkcja parametryczna dopasowana do danych PFS z badania GOG 240 – schematy zawierające CIS (rozkład gamma)	rozkład Weibulla	Alternatywne funkcje rozkładu
6b		rozkład wykładniczy	
6c		rozkład log-logistyczny	
6d		rozkład log-normalny	
6e		rozkład Gomperta	
6f		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Weibulla	
6g		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład wykładniczy	
6h		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład log-logistyczny	
6i		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład log-normalny	
6j		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład gamma	
6k		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Gomperta	
7a	Funkcja parametryczna dopasowana do danych PFS z badania GOG 240 – schematy zawierające TOP (rozkład log-normalny)	rozkład Weibulla	Alternatywne funkcje rozkładu
7b		rozkład wykładniczy	
7c		rozkład log-logistyczny	
7d		rozkład gamma	
7e		rozkład Gomperta	
7f		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Weibulla	
7g		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład wykładniczy	
7h		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład log-logistyczny	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
7i		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład log-normalny	
7j		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład gamma	
7k		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Gompertza	
8a		rozkład Weibulla	
8b		rozkład wykładniczy	
8c		rozkład log-logistyczny	
8d		rozkład log-normalny	
8e		rozkład gamma	
8g	Czas trwania leczenia (krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład Weibulla)	krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład wykładniczy	Alternatywne funkcje rozkładu
8h		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład log-logistyczny	
8i		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład log-normalny	
8j		krzywa Kaplana-Meiera, ogon: rozkład gamma	
9a	Spadek użyteczności dla progresji choroby (20 %)	9,6%	
9b		33,9%	
10	Użyteczności stanu zdrowia „PFS” oraz „progresja” [REDACTED]	1,0 i 0,5	Alternatywne dane dla użyteczności z publikacji Minion 2015
11	Masa ciała i wzrost pacjentek (66,98 kg i 164,24 cm)	[REDACTED]	Charakterystyki początkowe zgodne z badaniem GOG 240
12a	Koszty chemioterapii za mg (średnie koszty: CIS – 0,73 zł, TOP – 100,17 zł, PAX – 1,06 zł)	CIS:0,68 zł TOP:82,22 zł PAX:0,53 zł	Minimalne i maksymalne koszty chemioterapii
12b		CIS:0,95 zł TOP:136,08 zł PAX:3,41 zł	
13a	Tygodniowy koszt monitorowania chemioterapii (47,54 zł)	19,93 zł	Minimalna i maksymalna częstotliwość wizyt ambulatoryjnych zgodna z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 80/2014/DGL
13b		59,79 zł	

5.2. Wyniki

Tabela 56.
Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] – porównanie BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
Perspektywa płatnika publicznego									
Podst	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,97	1,62	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,49	0,31	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,86	1,53	0,33	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,34	1,90	0,44	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,34	1,90	0,44	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,75	1,45	0,30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,85	1,52	0,32	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,57	1,29	0,28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,96	1,52	0,44	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,03	1,59	0,43	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,96	1,59	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4d	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,96	1,59	0,38	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4e	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,99	1,55	0,44	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4f	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,01	1,63	0,38	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,97	1,62	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,98	1,62	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,99	1,64	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6d	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,99	1,63	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6e	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,97	1,62	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6f	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,97	1,61	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,98	1,62	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6h	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,99	1,63	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6i	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,99	1,62	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6j	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,97	1,61	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6k	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,97	1,61	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,97	1,62	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,97	1,62	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,97	1,62	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
8d				1,97	1,62	0,35			
8e				1,97	1,62	0,35			
8g				1,97	1,62	0,35			
8h				1,97	1,62	0,35			
8i				1,97	1,62	0,35			
8j				1,97	1,62	0,35			
9a				2,13	1,76	0,37			
9b				1,76	1,43	0,32			
10				1,91	1,54	0,37			
11				1,97	1,62	0,35			
12a				1,97	1,62	0,35			
12b				1,97	1,62	0,35			
13a				1,97	1,62	0,35			
13b				1,97	1,62	0,35			
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Podst				1,97	1,62	0,35			
1				1,80	1,49	0,31			
2a				1,86	1,53	0,33			
2b				2,34	1,90	0,44			
2c				2,34	1,90	0,44			
3a				1,75	1,45	0,30			
3b				1,85	1,52	0,32			
3c				1,57	1,29	0,28			
4a				1,96	1,52	0,44			
4b				2,03	1,59	0,43			
4c				1,96	1,59	0,37			
4d				1,96	1,59	0,38			
4e				1,99	1,55	0,44			
4f				2,01	1,63	0,38			
6a				1,97	1,62	0,35			
6b				1,98	1,62	0,35			
6c				1,99	1,64	0,36			
6d				1,99	1,63	0,36			
6e				1,97	1,62	0,35			
6f				1,97	1,61	0,35			

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
6g				1,98	1,62	0,36			
6h				1,99	1,63	0,37			
6i				1,99	1,62	0,37			
6j				1,97	1,61	0,36			
6k				1,97	1,61	0,35			
8a				1,97	1,62	0,35			
8b				1,97	1,62	0,35			
8c				1,97	1,62	0,35			
8d				1,97	1,62	0,35			
8e				1,97	1,62	0,35			
8g				1,97	1,62	0,35			
8h				1,97	1,62	0,35			
8i				1,97	1,62	0,35			
8j				1,97	1,62	0,35			
9a				2,13	1,76	0,37			
9b				1,76	1,43	0,32			
10				1,91	1,54	0,37			
11				1,97	1,62	0,35			
12a				1,97	1,62	0,35			
12b				1,97	1,62	0,35			
13a				1,97	1,62	0,35			
13b				1,97	1,62	0,35			

Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości [redacted] – porównanie BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
Perspektywa płatnika publicznego									
Podst				1,80	1,43	0,37			
1				1,65	1,32	0,33			
2a				1,70	1,36	0,34			
2b				2,12	1,66	0,46			
2c				2,12	1,66	0,46			

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
3a				1,60	1,29	0,32			
3b				1,69	1,35	0,34			
3c				1,52	1,22	0,30			
5a				1,76	1,36	0,40			
5b				1,81	1,43	0,39			
5c				1,84	1,49	0,35			
5d				1,79	1,40	0,39			
5e				1,81	1,42	0,39			
5f				1,76	1,38	0,37			
7a				1,78	1,42	0,35			
7b				1,78	1,42	0,36			
7c				1,81	1,43	0,37			
7d				1,79	1,42	0,36			
7e				1,78	1,42	0,35			
7f				1,78	1,42	0,36			
7g				1,78	1,42	0,36			
7h				1,80	1,44	0,36			
7i				1,79	1,43	0,36			
7j				1,78	1,43	0,36			
7k				1,78	1,42	0,36			
8a				1,80	1,43	0,37			
8b				1,80	1,43	0,37			
8c				1,80	1,43	0,37			
8d				1,80	1,43	0,37			
8e				1,80	1,43	0,37			
8g				1,80	1,43	0,37			
8h				1,80	1,43	0,37			
8i				1,80	1,43	0,37			
8j				1,80	1,43	0,37			
9a				1,94	1,55	0,39			
9b				1,60	1,26	0,34			
10				1,75	1,35	0,40			
11				1,80	1,43	0,37			
12a				1,80	1,43	0,37			
12b				1,80	1,43	0,37			

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
13a				1,80	1,43	0,37			
13b				1,80	1,43	0,37			
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Podst				1,80	1,43	0,37			
1				1,65	1,32	0,33			
2a				1,70	1,36	0,34			
2b				2,12	1,66	0,46			
2c				2,12	1,66	0,46			
3a				1,60	1,29	0,32			
3b				1,69	1,35	0,34			
3c				1,52	1,22	0,30			
5a				1,76	1,36	0,40			
5b				1,81	1,43	0,39			
5c				1,84	1,49	0,35			
5d				1,79	1,40	0,39			
5e				1,81	1,42	0,39			
5f				1,76	1,38	0,37			
7a				1,78	1,42	0,35			
7b				1,78	1,42	0,36			
7c				1,81	1,43	0,37			
7d				1,79	1,42	0,36			
7e				1,78	1,42	0,35			
7f				1,78	1,42	0,36			
7g				1,78	1,42	0,36			
7h				1,80	1,44	0,36			
7i				1,79	1,43	0,36			
7j				1,78	1,43	0,36			
7k				1,78	1,42	0,36			
8a				1,80	1,43	0,37			
8b				1,80	1,43	0,37			
8c				1,80	1,43	0,37			
8d				1,80	1,43	0,37			
8e				1,80	1,43	0,37			
8g				1,80	1,43	0,37			
8h				1,80	1,43	0,37			

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
8i				1,80	1,43	0,37			
8j				1,80	1,43	0,37			
9a				1,94	1,55	0,39			
9b				1,60	1,26	0,34			
10				1,75	1,35	0,40			
11				1,80	1,43	0,37			
12a				1,80	1,43	0,37			
12b				1,80	1,43	0,37			
13a				1,80	1,43	0,37			
13b				1,80	1,43	0,37			

[Redacted]

Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości [Redacted] – porównanie BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
Perspektywa płatnika publicznego									
Podst				1,97	1,62	0,35			
1				1,80	1,49	0,31			
2a				1,86	1,53	0,33			
2b				2,34	1,90	0,44			
2c				2,34	1,90	0,44			
3a				1,75	1,45	0,30			
3b				1,85	1,52	0,32			
3c				1,57	1,29	0,28			
4a				1,96	1,52	0,44			
4b				2,03	1,59	0,43			
4c				1,96	1,59	0,37			
4d				1,96	1,59	0,38			
4e				1,99	1,55	0,44			
4f				2,01	1,63	0,38			
6a				1,97	1,62	0,35			
6b				1,98	1,62	0,35			

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
6c				1,99	1,64	0,36			
6d				1,99	1,63	0,36			
6e				1,97	1,62	0,35			
6f				1,97	1,61	0,35			
6g				1,98	1,62	0,36			
6h				1,99	1,63	0,37			
6i				1,99	1,62	0,37			
6j				1,97	1,61	0,36			
6k				1,97	1,61	0,35			
8a				1,97	1,62	0,35			
8b				1,97	1,62	0,35			
8c				1,97	1,62	0,35			
8d				1,97	1,62	0,35			
8e				1,97	1,62	0,35			
8g				1,97	1,62	0,35			
8h				1,97	1,62	0,35			
8i				1,97	1,62	0,35			
8j				1,97	1,62	0,35			
9a				2,13	1,76	0,37			
9b				1,76	1,43	0,32			
10				1,91	1,54	0,37			
11				1,97	1,62	0,35			
12a				1,97	1,62	0,35			
12b				1,97	1,62	0,35			
13a				1,97	1,62	0,35			
13b				1,97	1,62	0,35			
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Podst				1,97	1,62	0,35			
1				1,80	1,49	0,31			
2a				1,86	1,53	0,33			
2b				2,34	1,90	0,44			
2c				2,34	1,90	0,44			
3a				1,75	1,45	0,30			
3b				1,85	1,52	0,32			
3c				1,57	1,29	0,28			

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX	BEV+CIS+PAX	CIS+PAX	BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
4a				1,96	1,52	0,44			
4b				2,03	1,59	0,43			
4c				1,96	1,59	0,37			
4d				1,96	1,59	0,38			
4e				1,99	1,55	0,44			
4f				2,01	1,63	0,38			
6a				1,97	1,62	0,35			
6b				1,98	1,62	0,35			
6c				1,99	1,64	0,36			
6d				1,99	1,63	0,36			
6e				1,97	1,62	0,35			
6f				1,97	1,61	0,35			
6g				1,98	1,62	0,36			
6h				1,99	1,63	0,37			
6i				1,99	1,62	0,37			
6j				1,97	1,61	0,36			
6k				1,97	1,61	0,35			
8a				1,97	1,62	0,35			
8b				1,97	1,62	0,35			
8c				1,97	1,62	0,35			
8d				1,97	1,62	0,35			
8e				1,97	1,62	0,35			
8g				1,97	1,62	0,35			
8h				1,97	1,62	0,35			
8i				1,97	1,62	0,35			
8j				1,97	1,62	0,35			
9a				2,13	1,76	0,37			
9b				1,76	1,43	0,32			
10				1,91	1,54	0,37			
11				1,97	1,62	0,35			
12a				1,97	1,62	0,35			
12b				1,97	1,62	0,35			
13a				1,97	1,62	0,35			
13b				1,97	1,62	0,35			

Tabela 59.
Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] – porównanie BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
Perspektywa płatnika publicznego									
Podst	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,65	1,32	0,33	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,70	1,36	0,34	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,12	1,66	0,46	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,12	1,66	0,46	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,60	1,29	0,32	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,69	1,35	0,34	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,52	1,22	0,30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,76	1,36	0,40	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,81	1,43	0,39	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,84	1,49	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5d	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,79	1,40	0,39	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5e	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,81	1,42	0,39	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5f	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,76	1,38	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,78	1,42	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,78	1,42	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,81	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7d	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,79	1,42	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7e	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,78	1,42	0,35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7f	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,78	1,42	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,78	1,42	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7h	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,44	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7i	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,79	1,43	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7j	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,78	1,43	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7k	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,78	1,42	0,36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8d	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8e	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8h	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8i	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,80	1,43	0,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
8j				1,80	1,43	0,37			
9a				1,94	1,55	0,39			
9b				1,60	1,26	0,34			
10				1,75	1,35	0,40			
11				1,80	1,43	0,37			
12a				1,80	1,43	0,37			
12b				1,80	1,43	0,37			
13a				1,80	1,43	0,37			
13b				1,80	1,43	0,37			
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Podst				1,80	1,43	0,37			
1				1,65	1,32	0,33			
2a				1,70	1,36	0,34			
2b				2,12	1,66	0,46			
2c				2,12	1,66	0,46			
3a				1,60	1,29	0,32			
3b				1,69	1,35	0,34			
3c				1,52	1,22	0,30			
5a				1,76	1,36	0,40			
5b				1,81	1,43	0,39			
5c				1,84	1,49	0,35			
5d				1,79	1,40	0,39			
5e				1,81	1,42	0,39			
5f				1,76	1,38	0,37			
7a				1,78	1,42	0,35			
7b				1,78	1,42	0,36			
7c				1,81	1,43	0,37			
7d				1,79	1,42	0,36			
7e				1,78	1,42	0,35			
7f				1,78	1,42	0,36			
7g				1,78	1,42	0,36			
7h				1,80	1,44	0,36			
7i				1,79	1,43	0,36			
7j				1,78	1,43	0,36			
7k				1,78	1,42	0,36			

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa	
	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX	BEV+TOP+PAX	TOP+PAX	BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX		opak. 100 mg	opak. 400 mg
8a				1,80	1,43	0,37			
8b				1,80	1,43	0,37			
8c				1,80	1,43	0,37			
8d				1,80	1,43	0,37			
8e				1,80	1,43	0,37			
8g				1,80	1,43	0,37			
8h				1,80	1,43	0,37			
8i				1,80	1,43	0,37			
8j				1,80	1,43	0,37			
9a				1,94	1,55	0,39			
9b				1,60	1,26	0,34			
10				1,75	1,35	0,40			
11				1,80	1,43	0,37			
12a				1,80	1,43	0,37			
12b				1,80	1,43	0,37			
13a				1,80	1,43	0,37			
13b				1,80	1,43	0,37			

5.3. Podsumowanie

[Redacted content]

[Redacted text block]

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny. [3]

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. 13.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla bewacyzumabu stosowanego w zaawansowanym raku szyjki macicy. Analiza kosztów-użyteczności Phippen 2015 [19] oceniała bewacyzumab stosowany z paklitakselem i cisplatyną w porównaniu z paklitakselem i cisplatyną u pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Publikacja Minion 2015 [17] to analiza kosztów-użyteczności porównująca stosowanie schematu BEV+CT z CT wśród pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy. Podobnie jak niniejsza analiza, obie odnalezione publikacje opierały się na wynikach badania GOG 240. Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Różnica w QALY dla porównania BEV+CIS+PAX z CIS+PAX wynosiła odpowiednio 0,31 i 0,35 w analizie Phippen 2015 i w niniejszej analizie. Wyniki analizy Phippen 2015 są zatem zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy. Niewielka różnica pomiędzy wynikami może wynikać z odmiennego sposobu modelowania oraz przyjęcia danych o użytecznościach i dyskontowaniu.

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

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

	Porównanie	ΔQALY
Niniejsza analiza	BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX	0,35
	BEV+TOP+PAX vs TOP+PAX	0,37
Phippen 2015 [19]	BEV+CIS+PAX vs CIS+PAX	0,31
Minion 2015 [17]	BEV+CT vs CT	0,25

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) dodanego do chemioterapii (cisplatyna + paklitaksel lub alternatywnie topotekan + paklitaksel) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Wyniki

Wyniki kliniczne

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

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

Wyniki ekonomiczne

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z CIS+PAX a schematem CIS+PAX wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem BEV w skojarzeniu z TOP+PAX a schematem TOP+PAX wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z CIS+PAX, zamiast samego schematu CIS+PAX, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumab w skojarzeniu z TOP+PAX, zamiast samego schematu TOP+PAX, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Wyniki ekonomiczne [REDACTED]

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z CIS+PAX a schematem CIS+PAX wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematem zawierającym bewacyzumab w skojarzeniu z TOP+PAX a schematem TOP+PAX wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z CIS+PAX, zamiast samego schematu CIS+PAX, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z TOP+PAX, zamiast samego schematu TOP+PAX, wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Wnioski końcowe

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. OGRANICZENIA

- Brak jest danych polskich o charakterystyce początkowej pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Początkowy wiek pacjentek przyjęto na podstawie badania GOG 240, a średnią masę ciała i wzrost na podstawie średnich wartości tych parametrów w ogólnej populacji polskiej kobiet (dane GUS).
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia (PFS, OS i długość terapii) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badania GOG 240. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.
- Ze względu na brak wiarygodnych danych EQ-5D dotyczących użyteczności pacjentek w stanie „PFS”, dokonano mapowania danych z kwestionariusza FACT-G z badania GOG-240 na wartości EQ-5D. Żaden z odnalezionych algorytmów mapowania nie opierał się na populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy.
- Spadek użyteczności dla stanu zdrowia „Progresja” w porównaniu z „PFS” określono na podstawie badań dla raka jajnika oraz raka piersi. Nie odnaleziono wiarygodnych danych o użyteczności pacjentek z rakiem szyjki macicy, u których wystąpiła progresja.
- Ze względu na brak danych dotyczących sposobu monitorowania i związanego z monitorowaniem zużycia zasobów wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy w przypadku stosowania leczenia, koszty monitorowania terapii u pacjentek stosujących chemioterapię zostały przyjęte na takim samym poziomie, co dla pacjentek leczonych BEV+CT. Założenie takie, ze względu na dłuższy czas bez progresji w terapii bewacyzumabem, stanowi podejście konserwatywne. Podobne podejście zastosowano w przypadku monitorowania pacjentek, które przerwały terapię.

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) dodanego do chemioterapii (cisplatyna + paklitaksel lub alternatywnie topotekan + paklitaksel) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności ≤ 1 wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

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

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

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

Zgodnie z wynikami analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]

[REDACTED] Wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz całkowitego przeżycia u pacjentek stosujących bewacyzumab przekłada się na wyższe wartości QALY oraz LY w porównaniu ze stosowaniem samej chemioterapii.

Należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia związane z zastosowaniem QALY w chorobach nowotworowych. U pacjentów w stanach terminalnych niektóre kluczowe założenia QALY nie są spełnione. Ponadto, ze względu na swoją konstrukcję, QALY nie doszacowuje korzyści zdrowotnych w stanach terminalnych, nie uwzględnia też niektórych korzyści uznawanych przez pacjentów chorych na raka za ważne. [52]

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

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

Do maja 2014 r. bewacyzumab u pacjentek z RSM był finansowany z budżetu państwa w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenie chemioterapii niestandardowej”. Aktualnie lek ten nie jest refundowany w RSM, natomiast jest finansowany w ramach programów lekowych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48) oraz zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20). Ze względu na niepodważalną skuteczność bewacyzumabu w populacji pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym RSM, popartą wysokiej jakości badaniem randomizowanym, przywrócenie finansowania terapii z użyciem bewacyzumabu u pacjentek z zaawansowanym RSM wydaje się w pełni uzasadnione.

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

10. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED] Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotecanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. HTA Consulting 2016.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
3. (2009) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
4. [REDACTED]
5. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html> (6.11.2015).
6. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 2006.
7. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny 2011 Dostęp: http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf.
8. Cornell University - Body Surface Area. Dostęp: <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm> (21.9.2015).
9. National Cancer Institute. SEER Stat Fact mortality table: Cervix Uteri Cancer. Dostęp: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> (21.9.2015).
10. Davy MLJ, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. (2003) Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. *Obstet Gynecol* 101(1):38–45.
11. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”.
12. [REDACTED]
13. Zhao Z-M, Pan X-F, Lv S-H, Xie Y, Zhang S-K, Qiao Y-L, Qi X-R, Yang C-X, Zhao F-H. (2014) Quality of life in women with cervical precursor lesions and cancer: a prospective, 6-month, hospital-based study in China. *Chinese Journal of Cancer*.
14. Hildebrandt T, Thiel FC, Fasching PA, Graf C, Bani MR, Loehberg CR, Schrauder MG, Jud SM, Hack CC, Beckmann MW, Lux MP. (2014) Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany. *Anticancer Res.* 34(2):829–835.
15. Jewell EL, Smrka M, Broadwater G, Valea F, Davis DM, Nolte KC, Valea R, Myers ER, Samsa G, Havrilesky LJ. (2011) Utility scores and treatment preferences for clinical early-stage cervical cancer. *Value Health* 14(4):582–586.
16. Einstein MH, Rash JK, Chappell RJ, Swietlik JM, Hollenberg JP, Connor JP. (2012) Quality of life in cervical cancer survivors: patient and provider perspectives on common complications of cervical cancer and treatment. *Gynecol. Oncol.* 125(1):163–167.
17. Minion LE, Bai J, Monk BJ, Robin Keller L, Ramez EN, Forde GK, Chan JK, Tewari KS. (2015) A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 137(3):490–496.
18. Phippen NT, Leath CA, Miller CR, Lowery WJ, Havrilesky LJ, Barnett JC. (2013) Are supportive care-based treatment strategies preferable to standard chemotherapy in recurrent cervical cancer? *Gynecologic Oncology* 130(2):317–322.
19. Phippen NT, Leath CA, Havrilesky LJ, Barnett JC. (2015) Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: Is it cost-effective? *Gynecologic Oncology* 136(1):43–47.
20. Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB cervical cancer. NICE technology appraisal guidance 183. Issued: October 2009. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta183/resources/guidance-topotecan-for-the-treatment-of-recurrent-and-stage-ivb-cervical-cancer-pdf>.
21. Chen LA, Kim J, Boucher K, Terakedis B, Williams B, Nickman NA, Gaffney DK. (2015) Toxicity and cost-effectiveness analysis of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for postoperative treatment of gynecologic cancers. *Gynecol. Oncol.* 136(3):521–528.

22. Kim H, Rajagopalan MS, Beriwal S, Huq MS, Smith KJ. (2015) Cost-effectiveness analysis of 3D image-guided brachytherapy compared with 2D brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy* 14(1):29–36.
23. Lesnock JL, Farris C, Beriwal S, Krivak TC. (2013) Upfront treatment of locally advanced cervical cancer with intensity modulated radiation therapy compared to four-field radiation therapy: a cost-effectiveness analysis. *Gynecol. Oncol.* 129(3):574–579.
24. Lee JY, Kim Y, Lee TJ, Jeon YW, Kim K, Chung HH, Kim HJ, Park SM, Kim JW. (2015) Cost-effectiveness of para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 26(3):171–178.
25. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, von der Schulenburg J-MG. (2005) Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ* 6(2):124–130.
26. Refaat T, Choi M, Gaber G, Kiel K, Mehta M, Gradishar W, Small W. (2014) Markov model and cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 37(5):480–485.
27. Brown RE, Hutton J. (1998) Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 9(10):899–907.
28. Lachance JA, Stukenborg GJ, Schneider BF, Rice LW, Jazaeri AA. (2008) A cost-effective analysis of adjuvant therapies for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol. Oncol.* 108(1):77–83.
29. Hall PS, Hulme C, McCabe C, Oluboyede Y, Round J, Cameron DA. (2011) Updated cost-effectiveness analysis of trastuzumab for early breast cancer: a UK perspective considering duration of benefit, long-term toxicity and pattern of recurrence. *Pharmacoeconomics* 29(5):415–432.
30. Cheung Y-B, Thumboo J, Gao F, Ng G-Y, Pang G, Koo W-H, Sethi V-K, Wee J, Goh C. (2009) Mapping the English and Chinese Versions of the Functional Assessment of Cancer Therapy–General to the EQ-5D Utility Index. *Value in Health* 12(2):371–376.
31. Dobrez D, Cella D, Pickard AS, Lai J-S, Nickolov A. (2007) Estimation of Patient Preference-Based Utility Weights from the Functional Assessment of Cancer Therapy—General. *Value in Health* 10(4):266–272.
32. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, Rowen D, Tosh J, Tsuchiya A, Evans P, Devianee Keetharuth A, Brazier J. (2014) Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technology Assessment* 18(9.):
33. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. (2015) Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping From Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Medical Decision Making*.
34. Teckle P, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B, Gelmon K, Peacock S. (2013) Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health and Quality of Life Outcomes* 11(1):203.
35. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* 95(6):683–690.
36. Al-Dakkak I, Borrill J, Murphy E, Posnett J, Zhang Y. A systematic review of health state utility values for advanced ovarian cancer. *ISPOR 17th Annual European Congress*; listopad 2014; Amsterdam, The Netherlands. .
37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
38. Zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712015dgl,6419.html>.
39. Zarządzenie Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-202015dgl,6376.html> (22.9.2015).
40. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> (4.11.2015).
41. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html> (23.9.2015).

42. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-812014dsoz,6344.html> (23.9.2015).
43. Szawłowski A, Pertkiewicz M, Drews M, Dziki A, Krasnodębski I, Kulig J, Lampe P, Stojcev Z, Wallner G, Zegarski W. (2008) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Przetoki układu pokarmowego u chorych leczonych z powodu nowotworów: diagnostyka i leczenie. *Nowotwory Journal of Oncology* 58(5):447–460.
44. Narodowy Fundusz Zdrowia - katalog grup JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (6.7.2015).
45. Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, Kus K, Paczkowska A. (2010) Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego - badanie pilotażowe. *Arterial Hypertension* 14(6):460–473.
46. Szczepaniak-Chicheł L, Tykarski A. (2008) DEcyzje TErapeutyczne w leczeniu Nadciśnienia Tętniczego w Polsce — wyniki badania DETENT. *Arterial Hypertension* 12(6):408–418.
47. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/>.
48. Potemski P, Duchnowska R, Kowalski DM, Łacko A. Zaburzenia układu krwiotwórczego *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok* 2013.
49. Munshi HG, Montgomery RB. (2000) Severe neutropenia. *West J Med* 172(4):248–252.
50. Podolak-Dawidziak M, Filipczyk-Cisarż E, Kiejna A, Kiełbiński M, Krzakowski M, Kubler A, Kuliczkowski K, Urbaniak-Kujda D. Postępowanie wspomagające w onkologii *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych* 2003.
51. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 370(8):734–743.
52. Łanda K. Sens oceny wartościującej względem prognozy opłacalności w onkologii. Dostęp: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/7.-krzysztof-landa-sens-oceny-wartosciujacej-wzgle-dem-progu-oplacalnosci-w-onkologii.pdf>.
53. PubMed home. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
54. CEA Registry Home. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/Home.aspx>.
55. EMBASE. Dostęp: <http://www.elsevier.com/solutions/embase>.
56. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/>.
57. Rose PG, Lappas PT. (2000) Analysis of the Cost Effectiveness of Concurrent Cisplatin-Based Chemoradiation in Cervical Cancer: Implications from Five Randomized Trials. *Gynecologic Oncology* 78(1):3–6.
58. Geisler JP, Swathirajan J, Wood KL, Manahan KJ. (2012) Treatment of Advanced or Recurrent Cervical Cancer with Cisplatin or Cisplatin Containing Regimens: A Cost Effective Analysis. *Journal of Cancer* 3:454–458.

Tabela 42.	Koszty wizyt specjalistycznych – nadciśnienie tętnicze	61
Tabela 43.	Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego	62
Tabela 44.	Koszty leczenia nadciśnienia tętniczego	62
Tabela 45.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu neutropenii w stopniu ≥ 4	63
Tabela 46.	Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii	63
Tabela 47.	Koszt hospitalizacji w leczeniu epizodu związanego z powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi ≥ 3	63
Tabela 48.	Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnionych w analizie	65
Tabela 49.	Tygodniowe koszty leczenia działań niepożądanych	66
Tabela 50.	Wyniki kliniczne	67
Tabela 51.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED]	67
Tabela 52.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i ceny progowe	68
Tabela 53.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED]	69
Tabela 54.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i ceny progowe	70
Tabela 55.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	71
Tabela 56.	Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] – porównanie BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX	74
Tabela 57.	Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] – porównanie BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX	76
Tabela 58.	Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] – porównanie BEV+CIS+PAX vs. CIS+PAX	79
Tabela 59.	Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] – porównanie BEV+TOP+PAX vs. TOP+PAX	82
Tabela 60.	Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności	87
Tabela 61.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	99
Tabela 62.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE	102
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry	103
Tabela 64.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie CEA Registry	105
Tabela 65.	Strategia wyszukiwania algorytmów mapujących FACT-G na EQ-5D w bazie PubMed	106
Tabela 66.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	108
Tabela 67.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	112

Spis wykresów

Wykres 1.	Czas wolny od progresji – porównanie rozkładów parametrycznych wykorzystanych w modelu z krzywymi Kaplana-Meiera z badania GOG 240	29
Wykres 2.	Porównanie dotyczące OS z badania GOG 240, badania Davy 2003 i bazy SEER	32
Wykres 3.	Krzywa OS z badania Davy 2003 i dopasowany do danych rozkład Weibulla	33
Wykres 4.	Całkowite przeżycie zgodne z bazą SEER wraz z dopasowanymi rozkładami	34
Wykres 5.	Przeżycie całkowite – porównanie rozkładów parametrycznych z dopasowanymi ogonami z bazy SEER wykorzystanych w modelu z krzywymi Kaplana-Meiera z badania GOG 240	35
Wykres 6.	Czas trwania leczenia – schemat BEV+CIS+PAX	38
Wykres 7.	Czas trwania leczenia – schemat BEV+TOP+PAX	38
Wykres 8.	Czas trwania leczenia - schematy CIS+PAX, TOP+PAX	39

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu	21
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych.....	104
Rysunek 3. Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych	106

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 61.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w lutym 2016 roku (rozdz. 3.7)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 13.1.1, 13.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.2–3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
§ 5.6	
<p>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</p>	Nie dotyczy
<p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p>	Nie dotyczy
<p>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.</p>	Nie dotyczy
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. 3.6, 13.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Rozdz. 5
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Rozdz. 2.5
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. 13.1.1, 13.1.2

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

13. ANEKS

13.1. Strategie wyszukiwania

13.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano następujące bazy danych medycznych:

- bazę PubMed (w tym MEDLINE) [53],
- bazę CEA Registry [54].

W analizie wykorzystano wyniki przeszukania systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych i użyteczności dostarczonego przez Zamawiającego [12], które obejmowało bazy MEDLINE, EMBASE [55] oraz COCHRANE [56]. Dodatkowo uaktualniono przeszukiwanie bazy MEDLINE, wykorzystując w bazie PubMed taką samą strategię z uwzględnieniem dodatkowych słów kluczowych wymienionych w raporcie [12]. Ograniczono się do badań publikowanych od 1 czerwca 2014 roku. W tabeli poniżej (Tabela 62) została przedstawiona zaimplementowana strategia. Przeszukanie zostało przeprowadzone 3 lutego 2016 roku.

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

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1 ^a	cancer of the uterine cervix[Title/Abstract] OR carcinoma of the uterine cervix[Title/Abstract] OR neoplasm of the uterine cervix[Title/Abstract] OR tumor of the uterine cervix[Title/Abstract] OR tumour of the uterine cervix[Title/Abstract] OR carcinoma cervix[Title/Abstract] OR cancer cervix[Title/Abstract] OR tumor cervix[Title/Abstract] OR tumour cervix[Title/Abstract] OR neoplasia cervix[Title/Abstract] OR neoplasm cervix[Title/Abstract] OR carcenogenesis cervix[Title/Abstract]	30 206
#2	cervix cancer*[Title/Abstract] OR cervix tumor*[Title/Abstract] OR cervix tumour*[Title/Abstract] OR cervix neoplas*[Title/Abstract] OR cervix carcinoma*[Title/Abstract] OR cervix carcinogenesis[Title/Abstract] OR cervical cancer*[Title/Abstract] OR cervical tumor*[Title/Abstract] OR cervical tumour*[Title/Abstract] OR cervical carcinoma*[Title/Abstract] OR cervical neoplas*[Title/Abstract] OR cervical carcinogenesis[Title/Abstract] OR cervical intraepithelial neoplas*[Title/Abstract] OR cancer of the cervix[Title/Abstract] OR tumor of the cervix[Title/Abstract] OR tumour of the cervix[Title/Abstract] OR neoplasm of the cervix[Title/Abstract] OR carcinoma of the cervix[Title/Abstract]	56 734
#3	"Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]	63 393
#4	#1 OR #2 OR #3	83 813
#5	advanced[Title/Abstract] OR metast*[Title/Abstract] OR recur*[Title/Abstract] OR relaps*[Title/Abstract] OR invasive[Title/Abstract] OR persistent[Title/Abstract] OR Stage IVA[Title/Abstract] OR Stage IVB[Title/Abstract]	1 451 190
#6	#4 AND #5	21 742

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#7	Quality adjusted life[Title/Abstract] OR quality-adjusted life[Title/Abstract] OR Qaly*[Title/Abstract] OR qald*[Title/Abstract] OR qale*[Title/Abstract] OR qtime*[Title/Abstract] OR sf6D[Title/Abstract] OR sf 6D[Title/Abstract] OR short form 6D[Title/Abstract] OR shortform 6D[Title/Abstract] OR sf six D[Title/Abstract] OR sfsixD[Title/Abstract] OR shortform six D[Title/Abstract] OR short form six D[Title/Abstract] OR euroqol[Title/Abstract] OR euro qol[Title/Abstract] OR eq5d[Title/Abstract] OR eq 5d[Title/Abstract] OR (hq[Title/Abstract] OR hqol[Title/Abstract] OR h qol[Title/Abstract] OR hrqol[Title/Abstract] OR hr qol[Title/Abstract] OR hui[Title/Abstract] OR disutili*[Title/Abstract] OR qwb[Title/Abstract] OR standard gamble*[Title/Abstract] OR time trade off[Title/Abstract] OR time tradeoff[Title/Abstract] OR health state utility value*[Title/Abstract] OR HSUV[Title/Abstract]	25 086
#8	economic*[Title/Abstract] OR cost*[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic[Title/Abstract] OR "costs and cost analysis"[Title/Abstract] OR price*[Title/Abstract] OR financ*[Title/Abstract] OR reimburs*[Title/Abstract] OR "cost of illness"[Title/Abstract] OR economic model*[Title/Abstract] OR cost benefit*[Title/Abstract] OR cost effect*[Title/Abstract] OR cost utili*[Title/Abstract] OR fiscal[Title/Abstract] OR expenditure*[Title/Abstract] OR quality adjusted life year*[Title/Abstract] OR quality adjustment[Title/Abstract] OR productivity[Title/Abstract] OR hui[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR health technology assessment*[Title/Abstract] OR absenteeism[Title/Abstract] OR readmission*[Title/Abstract] OR resource use*[Title/Abstract] OR claim*[Title/Abstract]	790 532
#9	#7 OR #8	804 407
#10	(((((("Models, Economic"[Mesh]) OR "Economics"[Mesh]) OR "Health Care Costs"[Mesh]) OR "Health Expenditures"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR "Employer Health Costs"[Mesh]) OR "Drug Utilization"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Hospital Costs"[Mesh] OR "Length of Stay"[Mesh] OR "Patient Readmission"[Mesh] OR Absenteeism[Mesh] OR "Health Resources/utilization"[Mesh] OR "Caregivers/economics"[Mesh]	601 143
#11	#9 OR #10	1 188 342
#12	#6 AND #11	885
#13	#12 Filters: published in the last 10 years; English	445
#14	#12 Filters: Publication date from 2014/06/01 to 2016/12/31	87

Data przeszukania: 3 lutego 2016 roku

a) doda kowe słowa kluczowe wymienione w raporcie

Bazę CEAR przeszukano 3 lutego 2016 roku, wykorzystując najczęściej występujące w literaturze określenia jednostki chorobowej, tj. *cervix cancer*, *cervical carcinoma* i *cervical cancer* oraz po słowie kluczu określającym substancję czynną. Poniżej została przedstawiona wykorzystana strategia (Tabela 63).

Tabela 63
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	cervix cancer	2
2	cervical carcinoma	1
3	cervical cancer	98
4	bevacizumab	18

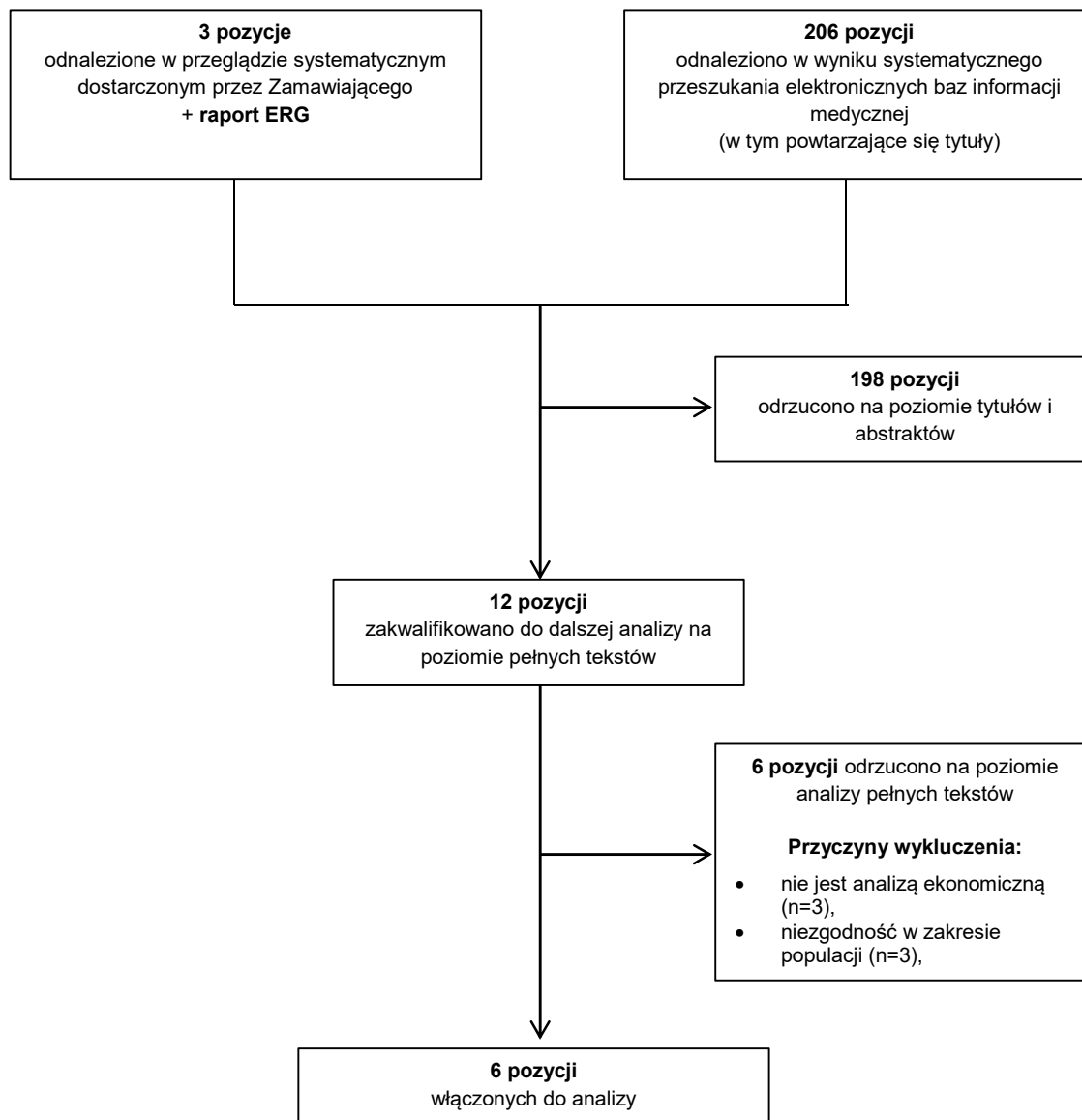
Data przeszukania: 3 lutego 2016 roku

Łącznie odnaleziono 206 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Do analizy pełnych tekstów włączono osiem z nich, z czego dwie publikacje: Minion 2015 [17] oraz Phippen 2015 [19] zostały włączone do dalszej analizy. Dodatkowo do analizy włączono publikacje Rose 2000 [57], Geisler 2012

[58] oraz Phippen 2013 [18] odnalezione w przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Zamawiającego oraz raport *Evidence Review Group* (ERG) [20].

Na rysunku poniżej (Rysunek 2) przedstawiono dokładny sposób selekcji odnalezionych w ramach przeszukania prac. W rozdziale 13.3 znajduje się szczegółowa charakterystyka publikacji włączonych do analizy.

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



13.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy przeszukano następujące bazy danych medycznych:

- bazę PubMed (w tym MEDLINE) [53],
- bazę CEA Registry [54].

Podobnie jak w przypadku analiz ekonomicznych poszukiwanie badań raportujących użyteczności stanów zdrowia obejmowało uaktualnienie przeszukania systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych i użyteczności dostarczonego przez Zamawiającego [12]. Przeszukanie to obejmowało bazę MEDLINE, EMBASE oraz COCHRANE. Aktualizacje przeszukania przeprowadzono 7 sierpnia 2015 roku i dotyczyła bazy MEDLINE. Strategia przeszukania została opisana w poprzednim rozdziale (Tabela 62).

Bazę CEAR przeszukano 3 lutego 2016 roku po słowie-kluczu określającym jednostkę chorobową. Ze względu na występowanie różnych nazw w języku angielskim określających raka szyjki macicy zdecydowano się na przeszukanie wykorzystujące trzy najczęściej występujące w literaturze określenia, tj. *cervix cancer*, *cervical carcinoma* oraz *cervical cancer*. Szczegółowy opis strategii przeszukania bazy CEAR przedstawiono w tabeli poniżej.

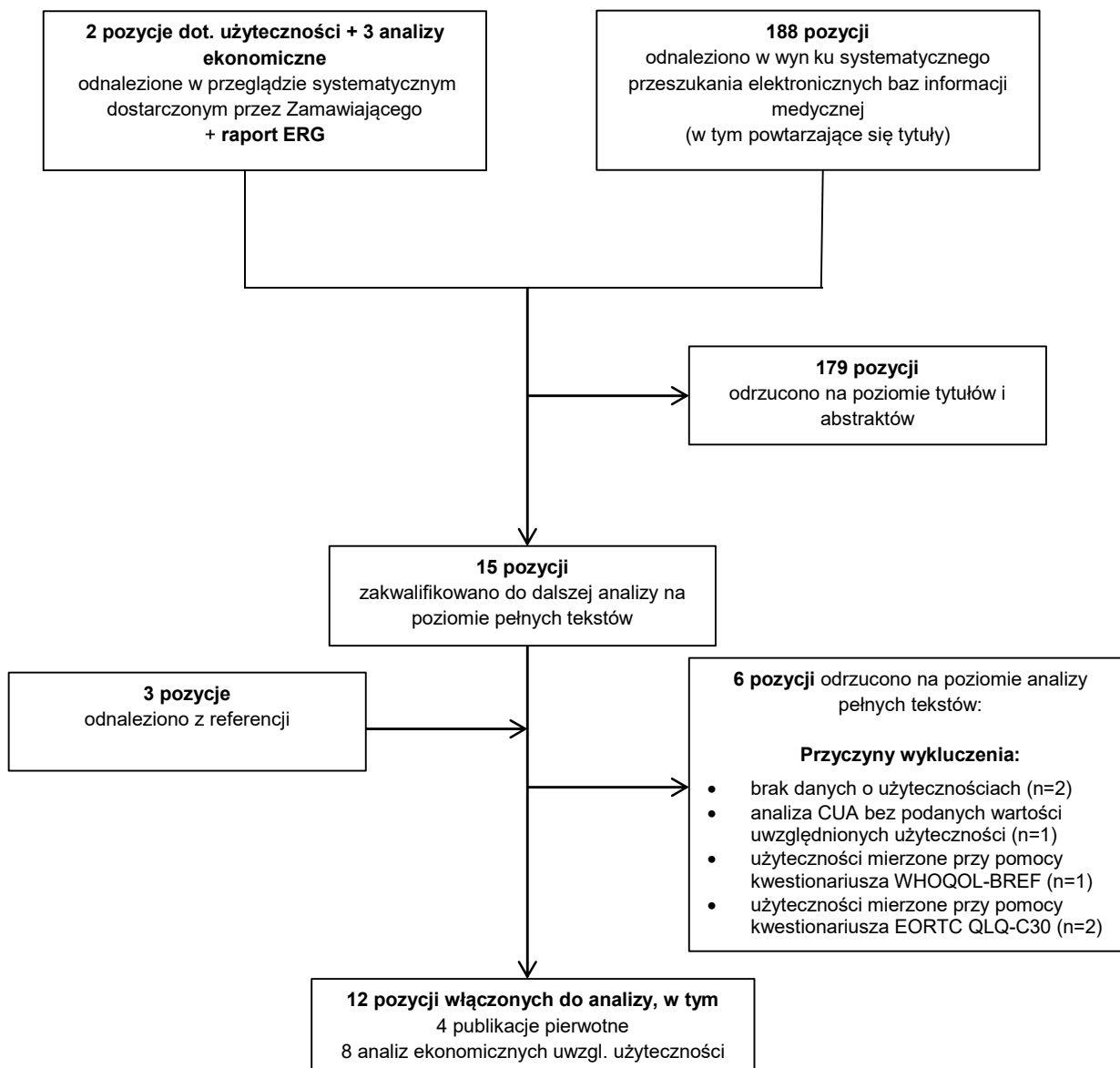
Tabela 64.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie CEA Registry

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	cervix cancer	2
2	cervical carcinoma	1
3	cervical cancer	98

Data przeszukania: 3 lutego 2016 roku

W wyniku aktualizacji przeszukania odnaleziono 188 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 9 publikacji, uwzględniono również 2 pozycje dotyczące użyteczności oraz 3 analizy ekonomiczne odnalezione w odnalezione w przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Zamawiającego oraz raport *Evidence Review Group* (ERG) [20]. Odnaleziono również 3 publikacje w referencjach badań. Ostatecznie w analizie uwzględniono 12 pozycji, w tym 4 publikacje pierwotne oraz 8 analiz ekonomicznych raportujących użyteczności dla raka szyjki macicy. Poniżej przedstawiono schemat selekcji badań (Rysunek 3).

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



13.1.3. Mapowanie FACT-G na EQ-5D

W celu odnalezienia algorytmów mapowania skali FACT-G na EQ-5D dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [53]. W poniższej tabeli (Tabela 65) przedstawiono zaimplementowaną strategię.

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

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((mapping or map or mapped) OR algorithm)	702 394

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	(euroqol OR euro qol OR eq5d OR eq 5d OR time trade-off OR tto)	8 527
#3	(FACT-Cx OR FACT OR FACT-G OR Functional Assessment of Cancer Therapy OR Functional Assessment of Cancer Therapy General OR Functional Assessment of Cancer Therapy Cervix)	188 174
#4	#1 AND #2 AND #3	26

Data przeszukania: 10 sierpnia 2015 roku

W wyniku systematycznego przeszukania odnaleziono 26 publikacji z czego 6 zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów. Na podstawie pełnych tekstów odrzucono jedną publikację, do dalszej analizy włączono 5 publikacji opisujących algorytmy mapowania FACT-G na EQ-5D: Longworth 2014 [32], Teckle 2013 [34], Cheung 2009 [30], Dobrez 2007 [31] oraz Young 2015 [33]. Publikacje Longworth 2014 oraz Young 2015 opisują ten sam algorytm.

13.2. Parametry modelu

Tabela 66.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr		Wartość / Średnia
Discount rate (costs)	disc_c	5,00%
Discount rate (efficacy)	disc_e	3,50%
Willingness to pay	wtp	125 955
Time horizon of analysis (years)	t_horizon	30 (dożywni)
Charakterystyka początkowa pacjentów		
Average age of cohorts	dm_age	██████
Body weight	dm_wgt	66,98 kg
Height	dm_hgt	164,24 cm
BSA (Body Surface Area)	dm_bsa	1,73 m ²
Użyteczności		
Common utility value for PFS health state	u_pfs	████
Utility decrement post-progression	u_decrement	20,0%
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Parametric distribution – Cisplatin + Paclitaxel chemotherapy backbone	dist_pfs_1	Gamma
Parametric distribution – Topotecan + Paclitaxel chemotherapy backbone	dist_pfs_2	LogNormal
Czas trwania terapii (TTOT)		
Parametric distribution - BEV + CIS + PAX arm - Chemotherapy TTOT	dist_ttot_n1a	KM with Weibull tail

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

Parametr		Wartość / Średnia
Dawkowanie leków		
Bevacizumab dose	bev_dose	15 mg/kg
Paclitaxel dose	pac_dose	175 mg/m ²
Topotecan dose	top_dose	0,75 mg/m ²
Cisplatin dose	cis_dose	50 mg/m ²
Dane kosztowe		
Three week cost of bevacizumab – ██████████	██████████	██████████
Three week cost of bevacizumab – ██████████	██████████	██████████
Three week cost of CIS+PAX	c_com1	357,65 zł
Three week cost of TOP+PAX	c_com2	623,44 zł
Administration costs (per treatment cycle per patient) BEV + CIS + PAX	c_adm_new1	468,00 zł
Administration costs (per treatment cycle per patient) BEV + TOP + PAX	c_adm_new2	1 404,00 zł
Administration costs (per treatment cycle per patient) - CIS + PAX	c_adm_com1	520,00 zł
Administration costs (per treatment cycle per patient) - TOP + PAX	c_adm_com2	1 560,00 zł
Treatment of Adverse Events – BEV + CIS + PAX	c_ae_new1	NFZ: 85,20 zł NFZ + pacjent: 86,75 zł
Treatment of Adverse Events – BEV + TOP + PAX	c_ae_new2	NFZ: 85,20 zł NFZ + pacjent: 86,75 zł
Treatment of Adverse Events – CIS + PAX	c_ae_com1	NFZ: 48,23 zł NFZ + pacjent: 48,34 zł
Treatment of Adverse Events – TOP + PAX	c_ae_com2	NFZ: 48,23 zł NFZ + pacjent: 48,34 zł

Parametr		Wartość / Średnia
Bevacizumab arms – Weekly monitoring cost - treated patients	c_treat_on_new	47,54 zł
Bevacizumab arms – Weekly monitoring cost – not treated patients	c_treat_off_new	8,05 zł
Chemotherapy arms – Weekly monitoring cost - treated patients	c_treat_on_com	47,54 zł
Chemotherapy arms – Weekly monitoring cost – not treated patients	c_treat_off_com	8,05 zł

13.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 67
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Geisler 2012 [58]	Pacjentki z zaawansowanym, przetrwałym lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem szyjki macicy	1. Paklitaksel+ Cisplatyna , 2. Topotekan+Cisplatyna, 3. Cisplatyna	Drzewo decyzyjne, CUA	bd	USA	ICUR: 3. vs 1. 13 654 \$/QALY 3. vs 2. 152 327 \$/QALY	bd
Minion 2015 [17]	Pacjentki z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy	1. Chemioterapia+ Bewacyzumab 2. Chemioterapia,	Model Markowa, CEA, CUA	5 lat, 1 msc	USA, płatnik publiczny i pacjent	1 vs. 2 Różnica w LY 0,29 Różnica w QALY 0,25 ICER: 252 996 \$/LY ICUR: 295 164 \$/QALY	brak dyskontowania kosztów
Phippen 2013 [18]	Pacjentki z nawrotowym rakiem szyjki macicy	1. Stanadardowa chemioterapia zawierająca cispatynę, 2. Selektywna chemioterapia, 3. Chemioterapia (monoterapia) + opieka w hospicjum domowym, 4. Leczenie bez chemioterapii (hospicjum domowe)	Drzewo decyzyjne, CUA	dożywotni	USA, płatnik instytucjonalny	QALY: 1. 8,9 2. 8,7 3. 6,7 4. 5,3 ICUR: 1. vs 2. 275 630 \$/QALY 2. vs 3. 78 404\$/QALY 3. vs 4. 44 392 \$/QALY	bd
Phippen 2015 [19]	Pacjentki z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy	1. Paklitaksel + Cisplatyna + Bewacyzumab 2. Paklitaksel + Cisplatyna	Drzewo decyzyjne, CUA	dożywotni	USA	1. vs 2. Różnica w QALY 0,31 ICUR: 155 148,10 \$/QALY	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Rose 2000 [57]	Pacjentki z zaawansowanym rakiem szyjki macicy	1. Chemioradioterapia oparta na cisplatinie 2. Radioterapia lub Radioterapia + hydroksymocznik	bd, CEA	bd	USA, płatn k publiczny	1. vs 2. ICER: 2 384–28 770 \$/ LY	brak dyskontowania kosztów
Raport ERG [20]	Pacjentki z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	1. Topotekan+Cisplatiną 2. Ciplantyna	bd, CUA	36 miesięcy	Wielka Brytania	1. vs 2. ICUR: 54 352–59 406 £/QALY	bd