

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

NETUPITANT I PALONOSETRON W PROFILAKTYCE NUDNOŚCI I WYMIOTÓW U DOROŚŁYCH OTRZYMUJĄCYCH CHEMIOTERAPIĘ O WYSOKIM POTENCJALE EMETOGENNYM ZAWIERAJĄCĄ CISPLATYNĘ

Wersja 1.00



[REDACTED]

[REDACTED]

Projekt zakończono: 5 maja 2016

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Podleśna 83
05-552 Łazy

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Interwencja oceniana	14
1.5. Założenia analizy	16
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	19
2.2. Forma analizy	19
2.3. Perspektywa analizy	20
2.4. Horyzont czasowy analizy	20
2.5. Populacja obecna	21
2.6. Populacja docelowa	21
2.7. Populacja ogólna	24
2.8. Rozpowszechnienie Akynzeo® w populacji docelowej	26
2.9. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej	27
2.10. Schematy leczenia i koszty	28
2.10.1. Profilaktyka	28
2.10.2. Brak odpowiedzi na leczenie	31
2.10.3. Liczba cykli chemioterapii	34
2.10.4. Koszty leków	36
2.11. Analiza wrażliwości	37
3. WYNIKI ANALIZY	39
3.1. Populacja docelowa	39
3.1.1. Scenariusz istniejący	39
3.1.2. Scenariusz nowy	39
3.2. Scenariusz istniejący	40
3.2.1. Wydatki płatnika publicznego	40
3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów	41
3.3. Scenariusz nowy	41

3.3.1.	Wydatki płatnika publicznego.....	41
3.3.2.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów.....	43
3.4.	Wydatki inkrementalne.....	45
3.4.1.	Wydatki płatnika publicznego.....	45
■	45
■	46
3.5.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów.....	46
■	46
■	47
3.6.	Podsumowanie.....	48
4.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	50
4.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	50
4.2.	Aspekty etyczne i społeczne.....	50
5.	PODSUMOWANIE.....	52
6.	WNIOSKI.....	53
7.	DYSKUSJA.....	54
8.	OGRANICZENIA.....	57
9.	BIBLIOGRAFIA.....	59
10.	SPIS ELEMENTÓW.....	61
10.1.	Spis tabel.....	61
10.2.	Spis wykresów.....	62
11.	ZESTAWIENIE WERYFYKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	63
12.	ANEKS.....	65
12.1.	Analiza wrażliwości.....	65
12.1.1.	Wyniki analizy wrażliwości.....	66
12.1.2.	Wyniki analizy wrażliwości.....	69
12.1.3.	Podsumowanie.....	71
12.2.	Ankieta.....	72
12.3.	Raport z badania dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny.....	75
12.4.	Dane dotyczące kosztów leczenia.....	77

INDEKS SKRÓTÓW

5-HT3	Receptor serotoninowy typu 3 <i>5-HT3 Receptor</i>
AC	Schemat doksorubicyna + cyklofosfamid
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych <i>Agency of Health Technology Assessment</i>
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CINV	Nudności i wymioty związane z chemioterapią przeciwnowotworową <i>Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting</i>
CTH	Chemioterapia <i>Chemotherapy</i>
EC	Schemat epirubicyna + cyklofosfamid
HEC	Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym <i>Highly Emetogenic Chemotherapy</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MEC	Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym <i>Moderately Emetogenic Chemotherapy</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia <i>National Health Fund</i>
NiW	Nudności i wymioty <i>Nausea and Vomiting</i>
p.o.	Doustne podanie leków <i>Intra Venous</i>
PUO	Polska Unia Onkologii
Rp	Wydawane z przepisu lekarza <i>Prescription Medicine</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>World Health Organization</i>
WLR	Wykaz leków refundowanych

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych połączenia palonosetronu i netupiantu (Akynzeo®) w dawce 0,5 mg + 300 mg w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym (w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m²).

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2017 roku. W analizie założono, że Akynzeo® będzie dodany do wykazu leków refundowanych, stosowanych w ramach chemioterapii oraz leków refundowanych wydawanych w aptece na receptę.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci przyjmujący chemioterapię przeciwnowotworową zawierającą cisplatynę w dawce 50mg/m² lub wyższej.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) [1] dotyczące liczby zgonów z powodu choroby nowotworowej, odsetków terapii HEC na podstawie publikacji Schmidt 2014 [2] oraz wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki (koszty substancji czynnej i podania leków),
- leczenie ratunkowe (koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych w przypadku braku odpowiedzi na leczenie).

Wyniki analizy BIA oszacowano dla dwóch scenariuszy:

- obecnego – przy założeniu, że Akynzeo® nie będzie finansowany ze środków publicznych,
- nowego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu Akynzeo® ze środków publicznych.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi [REDACTED] osób w roku 2017 i wzrasta do [REDACTED] osób w roku 2018.

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

Scenariusz istniejący

[REDACTED]

Scenariusz nowy

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania Akynzeo® ze środków publicznych spowoduje [REDACTED]

[REDAKTOWANE] na leczenie w populacji docelowej. Jednocześnie, wprowadzenie preparatu Akynzeo® na wykaz leków refundowanych prowadzi do zmniejszenia ryzyka niepowodzenia terapii ondansetronem w przypadku jego zastępowania i pozwala na poprawę jakości życia pacjentów oraz prowadzi do zmniejszenia kosztów związanych z hospitalizacjami czy wizytami ambulatoryjnymi. Możliwe również, że wprowadzenie palonosetronu przyniesie zmniejszenie kosztów profilaktyki nudności i wymiotów, ze względu na zwiększenie konkurencyjności i przyspieszoną erozję cen w omawianym zakresie farmaceutycznym. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych połączenia palonosetronu i netupitantu (Akynzeo®) w dawce 0,5 mg + 300 mg w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową (CINV, *Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting*) o wysokim (HEC – *Highly Emetogenic Chemotherapy*) działaniu wymiotnym, zawierająca cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m². Proponowane finansowanie obejmuje części wykazu leków: stosowanych w chemioterapii (WLR, część C), wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, wydawanych w aptece na receptę (WLR, część A) za odpłatnością ryczałtową.

1.2. Problem zdrowotny

Nudności i wymioty są działaniami niepożądanymi pojawiającymi się po zastosowaniu chemioterapii (CINV) lub radioterapii u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zwykle nie powodują bezpośredniego zagrożenia życia, ale przyczyniają się do obniżenia jakości życia chorego. Najczęściej występującymi objawami związanymi z podawaniem chemioterapii są nudności i wymioty typu ostrego, pojawiające się od kilku minut do kilku godzin od momentu zastosowania chemioterapii. Występują również nudności i wymioty późne, pojawiające się po upływie 24 godz. od rozpoczęcia chemioterapii, zwykle utrzymujące się przez 3–6 dni.

Wystąpienie i przebieg reakcji wymiotnych zależy od:

- czynników związanych z rodzajem chemioterapii (rodzaj cytostatyków, dawki leków, stosowane schematy, droga podania),
- czynników związanych z charakterystyką pacjenta (wiek i płeć chorego, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, spożywanie alkoholu, współistnienie choroby lokomocyjnej, ciąża, indywidualna wrażliwość, uwarunkowania psychologiczne). [3–5]

Nudności i wymioty (NiW) są częściej doświadczane przez kobiety (prawdopodobnie związane jest to z większą wrażliwością na analgetyki opioidowe, cytostatyki i inne leki), chorych z nowotworami przewodu pokarmowego, narządu rodnego, piersi, układu chłonnego i krwiotwórczego, rzadziej natomiast pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz płuc. [6]

W następstwie chemioterapii lub radioterapii, mogą występować nudności i wymioty:

- ostre – pojawiające się już po kilku minutach od rozpoczęcia chemioterapii, najczęściej występują jednak po 1–2 godz. od rozpoczęcia podawania leku i zwykle ustępują po 24 godz. (schematy z użyciem m.in. cisplatyny, antracyklin, dakarbazyny),
- późne – występujące w okresie od 24 godz. do 5 dni po podaniu chemioterapii, niekiedy jednak utrzymują się nawet przez kilkanaście dni; dotyczą przede wszystkim chorych otrzymujących cisplatynę i cyklofosfamid w wysokich dawkach (brak wcześniejszych nudności i wymiotów typu wczesnego); za opóźniony typ CINV prawdopodobnie odpowiadają inne niż serotonina neurotransmitery, przede wszystkim substancja P, aczkolwiek zaobserwowano korelację między CINV typu ostrego i późnego (w wypadku gorszej kontroli dolegliwości typu ostrego ryzyko nasilonych CINV typu opóźnionego jest większe),
- opóźnione – występujące bez wcześniejszych zdarzeń typu ostrego,
- przedłużone – przybierające formę przetrwałą i utrzymujące się nawet przez kilkanaście dni,
- wyprzedzające (przepowiadające) – wymioty występujące bezpośrednio przed planowanym podaniem cytostatyków, głównie u chorych, u których kontrola CINV w trakcie wcześniejszych kursów chemioterapii była nieskuteczna; ryzyko wystąpienia CINV wyprzedzających jest szczególnie wysokie u pacjentów z chorobą lokomocyjną w wywiadzie. [3–5, 7]

Ze względu na skuteczność leczenia CINV mogą mieć charakter dolegliwości typu:

- opornego – niecałkowicie opanowane, niezależnie od zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego,
- przebijającego – sporadycznie występujące, niezależnie od wyjściowo obserwowanej względnej skuteczności leków przeciwwymiotnych. [3–5]

Nasilenie CINV zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zaprezentowano poniżej (Tabela 1, Tabela 2). [3]

Tabela 1.
Intensywność nudności wg kryteriów WHO [3]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
Brak apetytu, bez innych zaburzeń	Zaburzenia odżywiania, ale bez utraty masy ciała, odwodnienia i cech niedożywienia	Zaburzone doustne przyjmowanie płynów i pokarmów stałych	Nieemożność jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Zgon

Tabela 2.
Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [3]

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
1 epizod/24 godz.	2-5 epizodów/24 godz.	≥6 epizodów/24 godz.	>10 epizodów/24 godz.	Zgon

Ryzyko wystąpienia CINV uzależnione jest od tzw. potencjału emetogennego (grec. *emesis* – wymioty) chemioterapii. Wyróżnia się 4 grupy leków wyodrębnione na podstawie odsetka pacjentów, u których mogą wystąpić nudności i wymioty (Tabela 3).

Tabela 3.
Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [3]

Potencjał emetogeny	Częstość występowania CINV	Leki
Wysoki^a	>90% pacjentów	cisplatylna ≥ 50 mg/m ² , cyklofosfamid >1500 mg/m ² , dakarbazyna, doksorubicyna >60 mg/m ² , epirubicyna >90 mg/m ² , ifosfamid >10 g/m ² , karmustyna >250 mg/m ² , chlometyna, prokarbazyna, streptozotocyna
Średni^a	30%–90% pacjentów	aldesleukina, altretamina, amifostyna >300 mg/m ² , azacytydyna, bendamustyna, busulfan >4 mg/m ² , cisplatylna < 50 mg/m ² , cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m ² , cytarabina >200 mg/m ² , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna ≤ 60 mg/m ² , epirubicyna ≤ 90 mg/m ² , estramustyna, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid ≤ 10 g/m ² , interferon alfa ≥ 10 mln j.m./m ² , interleukina-2 >12–15 mln j./m ² , irynotekan, lomustyna, karboplatyna, karmustyna ≤ 250 mg/m ² , klofarabina, melfalan, metotreksat ≥ 250 mg/m ² , oksaliplatyna, temozolomid
Niski	10%–30% pacjentów	Amifostyna <300 mg/m ² , cytarabina 100–200 mg/m ² , doksorubicyna liposomalna, docetaksel, erybulina, etopozyd, floksurydyna, fluorouracyl, gemcytabina, iksabepilon, interferon alfa 5–10 mln j.m./m ² , kabazytaksel, kapecytabina, metotreksat >50 mg/m ² oraz <250 mg/m ² , mitoksantron, mitomycyna, pemetreksed, paklitaksel, topotekan, pentostatyna, thiotepa
Minimalny	<10% pacjentów	alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomycyna, bortezom b, busulfan <4 mg/d., cetuksymab, chlorambucyl (doustnie), dasatynib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitynib, hydroksymocznik (doustnie), interferon alfa <5 mln j.m./m ² , kładrybina, melfalan (doustnie), lapatynib, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat <50 mg/m ² , nelarabina, nilotyn b, ofatumumab, panitumumab, pazopanib, pentostatyna, rytuksymab, sorafen b, sunitynib, talidomid, temosyrolimus, tioguanina (doustnie), trastuzumab, wandetanib, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina, worinostat

Na **zielono** oznaczono populację będącą przedmiotem niniejszej analizy.

a) Schematy obejmujące łączne podanie doksorubicyny i cyklofosfamidu lub epirubicyny i cyklofosfamidu kwalifikowane są jako chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym.

1.3. Stan aktualny

Postępowanie farmakologiczne

Wytyczne międzynarodowe oraz polskie w przypadku stosowania chemioterapii o średnim lub wysokim ryzyku wystąpienia nudności i wymiotów rekomendują stosowanie wielolekowej profilaktyki przeciwwymiotnej. Większość rekomendacji zaleca, w przypadku wysokiego potencjału emetogennego chemioterapii, stosowanie antagonisty receptora 5-HT₃, deksametazonu oraz antagonisty receptora NK-1, natomiast w przypadku chemioterapii o średnim potencjale emetogennym antagonisty receptora 5-HT₃ oraz deksametazonu. Wytyczne dotyczące dawkowania leków przy chemioterapii o średnim i wysokim ryzyku emetogennym nie są jednolite.

Status refundacyjny

Obecnie spośród antagonistów receptora 5-HT₃ na polskim rynku dostępny jest jedynie ondansetron, palonosetron oraz granisetron. Z czego na chwilę obecną refundowany jest wyłącznie ondansetron w następujących grupach limitowych:

- w ramach wykazu otwartego
 - 7.1 Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego,

- 7.2 Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doodbytniczego,
- oraz w ramach leków stosowanych w chemioterapii : 1047.1 Ondansetron (dożylnie) i 1047.2 Ondansetron (doustnie).[8]

Aktualnie w Polsce zarejestrowane są leki zawierające granisetron: SANCUSO, Granegis oraz zawierające palonosetron: Aloxi [9]. Jednak żaden z nich nie jest refundowany, a dane dotyczące ich sprzedaży nie są publicznie udostępnione.

Natomiast spośród antagonistów receptora NK1 – aprepitant, który finansowany jest w ramach wykazu otwartego w grupie 8.0 Leki przeciwwymiotne - inne – aprepitant oraz w chemioterapii - grupa 1114.0 Aprepitant. [8]

Spośród kortykosteroidów deksametazon refundowany jest w grupie:

- 81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego,

natomiast metyloprednizolon w grupach limitowych:

- 82.1 Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy – metyloprednizolon,
- 82.2 Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednizolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu,
- 82.3 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednizolon.[8]

Tabela 4.
Leki refundowane stosowane w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową[8]

Substancja	Grupy limitowe	Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie
Antagoniści 5-HT3				
Ondansetron	7.1	Atossa	8 mg	10 tabl.
		Ondansetron Bluefish	4 mg	10 tabl.
		Ondansetron Bluefish	8 mg	10 tabl.
		SETRONON	8 mg	10 szt.
		ZOFRAN	8 mg	10 tabl. powl.
		ZOFRAN	4 mg / 5 ml	50 ml
		ZOFRAN	4 mg	10 tabl. powl.
		ZOFRAN ZYDIS	8 mg	10 szt.
	ZOFRAN ZYDIS	4 mg	10 szt.	
		7.2	ZOFRAN	16 mg
	1047.1	Ondansetron Accord	2 mg/ml	5 amp. po 2 ml

Substancja	Grupy limitowe	Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie
		Ondansetron Accord	2 mg/ml	5 amp. po 4 ml
		ONDANSETRON KABI	2 mg/ml	5 amp. a 2 ml
		ONDANSETRON KABI	2 mg/ml	5 amp. a 4 ml
		ZOFRAN	2 mg/ml	5 amp. a 2 ml
		ZOFRAN	2 mg/ml	5 amp. a 4 ml
	1047.2	Atossa	8 mg	10 tabl.
		SETRONON	8 mg	10 szt.
		ZOFRAN	4 mg	10 tabl. powl.
		ZOFRAN	8 mg	10 tabl. powl.
		ZOFRAN	4 mg / 5 ml	50 ml
Antagoniści NK-1				
Aprepitant	8,0	EMEND	0,125 g ;0,08 g (1 + 2 tabl.) mg	3 kaps. (1 x 0,125 g + 2 x 0,08 g)
	1114.0	EMEND	0,125 g ;0,08 g (1 + 2 tabl.) mg	3 kaps. (1 x 0,125 g + 2 x 0,08 g)
Kortykosteroidy				
Deksametazon	81.2	PABI-DEXAMETHASON	500 mcg	20 tabl.
		PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 tabl. (fiol.)
		Meprelon	1000 mg	1 fioł. z prosz. i 1 fioł. z rozp.
	82.1	Solu-Medrol	500 mg	1 fio ka z proszkiem, 1 fiołka z rozpuszczalnikiem
		Solu-Medrol	1000 mg	1 fio ka z proszkiem, 1 fiołka z rozpuszczalnikiem
	82.2	Depo-Medrol	40 mg / ml	1 fioł. a 1 ml
Metylprednizolon		Medrol	16 mg	50 tabl. (blist.)
		Medrol	4 mg	30 tabl. (blister)
		Meprelon	8 mg	30 szt.
	82.3	Meprelon	4 mg	30 tabl.
		Meprelon	16 mg	30 tabl.
		Metypred	4 mg	30 tabl.
		Metypred	16 mg	30 tabl.

Liczebność populacji docelowej w roku 2016

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2016 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2017–2018.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdz. 2.6. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w 2016 roku wynosi 22 666 osób.

Tabela 5.
Liczebność populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Wartość
Populacja HEC stosująca cisplatinę w dawce 50-70 mg/ m ²	6 330
Populacja HEC stosująca cisplatinę w dawce >70 mg/ m ²	16 336
Populacja docelowa	22 666

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na profilaktykę nudności i wymiotów związanych z chemioterapią w populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2016 roku (Tabela 6). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na profilaktykę nudności i wymiotów związanych z chemioterapią w populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie.

Tabela 6.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Wartość
Ondansetron	[REDACTED]
Profilaktyka	[REDACTED]
Brak odpowiedzi	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]
Ondansetron + aprepitant	[REDACTED]
Profilaktyka	[REDACTED]
Brak odpowiedzi	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	[REDACTED]

1.4. Interwencja oceniana

Ocenianą interwencją stanowi Akynzeo® — palonosetron + netupitant.

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃ (kod ATC: A04AA55). [10]

Mechanizm działania

Netupitant jest wybiórczym antagonistą działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P. Palonosetron jest antagonistą receptora 5-HT₃ o wysokim powinowactwie do tego receptora i niewielkim powinowactwie lub braku powinowactwa do innych receptorów. Produkty lecznicze stosowane w chemioterapii wywołują nudności i wymioty poprzez stymulowanie uwalniania serotoniny z komórek enterochromafinowych w jelicie cienkim. Serotonina aktywuje następnie receptory 5-HT₃ znajdujące się w dośrodkowych włóknach nerwu błędnego, co powoduje odruch wymiotny. Opóźnione wystąpienie wymiotów jest związane z aktywacją przez substancję P receptorów neurokininy 1 (NK1). Netupitant hamuje odpowiedź zależną od substancji P. [10]

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. Nieprzejrzysta kapsułka żelatynowa w rozmiarze „0” (długość 21,7 mm) z białym korpusem i karmelowym wieczkiem, z napisem „HE1” umieszczonym na korpusie. W kapsułce twardej znajdują się trzy tabletki oraz jedna kapsułka miękka. [10]

Każda kapsułka zawiera 300 mg netupitantu oraz palonosetronu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,5 mg palonosetronu.

Wskazania do stosowania

Produkt wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w:

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom oraz wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatinę o silnym działaniu wymiotnym,
- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom oraz wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym. [10]

Dawkowanie w profilaktyce CINV

Jedna kapsułka twarda podana około jedną godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii. Zalecana doustna dawka deksametazonu powinna zostać zmniejszona o 50% podczas jednoczesnego stosowania z produktem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat ze względu na długi okres półtrwania substancji czynnych oraz ograniczone doświadczenie w tej grupie pacjentów. [10]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciąża. [10]

Zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano bardzo często zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem NEPA, natomiast do częstych zdarzeń niepożądanych należą ból głowy, zaparcie oraz zmęczenie. [10]

Status rejestracyjny

NEPA (produkt leczniczy Akynzeo®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. dnia 27 maja 2015 roku. [11]

Status refundacyjny

NEPA nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych w Polsce. [12]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 7.
Preparaty NEPA dostępne w Polsce [11]

Preparat	Wytwórca/Importer
Akynzeo	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

1.5. Założenia analizy

- Analiza BIA została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, przy czym założono ustalenie równowagi na rynku w drugim roku finansowania (w pierwszym przyjmując połowę docelowego udziału Akynzeo® w rynku – rozdz.2.8).
- Liczebność populacji osób stosujących HEC i MEC została oszacowana w oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące liczby zgonów spowodowanych dowolną chorobą nowotworową w Polsce.
- W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano podział chemioterapii na HEC i MEC oraz udział chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny wśród osób leczonych HEC. Obliczeń dokonano w oparciu o dane na temat rozkładu chemioterapii pochodzącemu z publikacji Schmidt 2014 [2].
- W celu oszacowania liczebności populacji stosującej HEC z zastosowaniem cisplatyny w dawkach 50–70 mg/m² oraz powyżej 70 mg/m² skorzystano z wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów (szczegóły rozdz. 12.2).

- Na podstawie danych sprzedażowych oszacowano odsetek pacjentów stosujących profilaktykę ondansetronem w połączeniu z aprepitantem, wśród pacjentów przyjmujących cisplatynę w dawce powyżej 70 mg/m². Pozostali pacjenci populacji docelowej (przyjmujący schematy zawierające cisplatynę w dawkach 50–70 mg/m²) stosują profilaktykę ondansetronem.
- Założono, że wśród populacji docelowej Akynzeo® przejmie połowę udziałów profilaktyki ondansetronem w połączeniu z aprepitantem (jako połączenie antagonisty 5-HT₃ w połączeniu z antagonistą NK-1, o lepszych wynikach odnośnie uzyskania całkowitej kontroli nad wymiotami i nudnościami), ponadto przejmie około 35% terapii wśród pacjentów przyjmujących cisplatynę w dawce 50–70 mg/m² (udział na podstawie udziału stosowania aprepitantu w populacji pacjentów przyjmujących cisplatynę w dawce powyżej 70 mg/m²). Dodatkowo założono, że preparat przejmie 10% udziałów terapii HEC z zastosowaniem cisplatynę w dawce powyżej 70 mg/m², gdzie nie jest stosowany aprepitant.
- Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Akynzeo®, sprzedaż leku będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.
- Dawkowanie leków w analizie przyjęto na podstawie zaleceń, ChPL oraz na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów (szczegóły rozdz. 2.10).
- Przyjęto założenie, że pacjent otrzymuje chemioterapię w ramach hospitalizacji jednodniowej (szczegóły rozdz. 2.10.1.1), a co za tym idzie rozliczenie leku odbywa się w ramach listy C WLR (w ramach analizy wrażliwości testowano sytuację, gdy część zużytych opakowań będzie rozliczana w ramach listy A WLR).
- Cenę preparatu Akynzeo® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego.
- W analizie założono utworzenie odrębnych grupy limitowej w ramach części A WLR oraz części C WLR dla opakowania preparatu Akynzeo® (uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 2.10.3).
- Przyjęto, że marża hurtowa w latach 2017 i 2018 wyniesie 5%.
- Uwzględniono koszty związane z zastosowaniem analizowanych preparatów oraz koszty braku odpowiedzi na leczenie. W analizie nie uwzględniono kosztów podania leków przeciwwymiotnych w profilaktyce, ponieważ koszty rozliczane są w ramach podania chemioterapii.
- Koszty aktualnie ponoszone na profilaktykę CINV oszacowano dla 2016 roku, przyjmując założenia analizy BIA.
- Na podstawie publikacji Gralla 2014 [13] przyjęto, iż pacjenci przyjmują chemioterapię średnio przez 4,75 cykli w roku. Założono przy tym, że liczba cykli chemioterapii przyjmowanych przez pacjenta jest niezależna od rodzaju terapii oraz, że jest ona stała w czasie.

W poniższej tabeli (Tabela 8) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 8.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba osób stosujących MEC i HEC	KRN	[1]
	Odsetek osób stosujących HEC	Schmidt 2014	[2]
	Odsetek HEC z dawką cisplatiny 50–70 mg/m ² i z dawką cisplatiny powyżej 70 mg/m ²	Ankieta przeprowadzona wśród lekarzy onkologów	Rozdz. 12.2
	Liczba cykli chemioterapii przypadających na jednego pacjenta	Gralla 2014	[13]
Rozpowszechnienie	Udziały aktualnie refundowanych leków włączonych do analizy	IKAR pro	[8]
	Ceny leków refundowanych	IKAR pro	[8]
Koszty	Ceny leków nierefundowanych	Medycyna Praktyczna	[14]
	Koszty związane z hospitalizacją i wizytami ambulatoryjnymi	Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. (z późn. zm.)	[15]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla połączenia palonosetronu i netupitantu (Akynzeo®) w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m².
2. Oszacowano liczebność populacji docelowej w 2016 roku oraz przeprowadzono jej prognozę na kolejne 2 lata, począwszy od początku 2017 roku.
3. Oszacowano rozpowszechnienie Akynzeo® oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym.
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe leków oraz koszty związane z wizytami ambulatoryjnymi i hospitalizacją przy braku odpowiedzi na leczenie.
5. Oszacowano średni koszt profilaktyki w każdym z analizowanych schematów.
6. Obliczono przewidywane wydatki w populacji docelowej w latach 2017–2018 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Akynzeo® ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki w populacji docelowej w latach 2017–2018 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu Akynzeo® ze środków publicznych.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do G). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [16], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2–letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Akynzeo® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych stosowanych w chemioterapii począwszy od 1 stycznia 2017 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM [17] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [18], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

Profilaktyki CINV są terapiami krótkimi – trwającymi do kilku dni, dlatego też przepływ pacjentów w populacji docelowej jest duży - pacjent w ciągu roku może przyjąć kilka krótkich profilaktyk i przy każdej z nich może zmienić schemat. Decyzja o wyborze profilaktyki jest praktycznie niezależna od czasu, jaki minął od wprowadzenia danej interwencji na rynek (od objęcia leku refundacją). W przypadku aprepitantu można zaobserwować, iż wzrost zużycia leku był znaczny w pierwszym roku, natomiast od drugiego roku refundacji uległ zmniejszeniu. Dodatkowo, palonosetron wykazuje znaczną przewagę nad rutynowo stosowanym obecnie w tym wskazaniu ondansetronem, przewaga obserwowana jest zarówno w fazie ostrej późnej, jak również w obu fazach analizowanych łącznie, przy czym różnica w skuteczności obu leków jest silniej zarysowana w odniesieniu do fazy późnej. Ponad to w porównaniu z profilaktyką ondansetron + aprepitant Akynzeo® uzyskuje lepsze wyniki odnośnie uzyskania całkowitej kontroli nad wymiotami i nudnościami.

Z powyższych powodów zasadnym wydaje się stwierdzenie, że stan równowagi po wprowadzeniu palonosetronu w połączeniu z netupitantem na listę leków refundowanych ustali się bardzo szybko. Nawet gdyby stabilizacja rynku została osiągnięta w czasie dłuższym niż dwa lata, to i tak poziom docelowego udziału w rynku będzie taki sam, jak przyjęty w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

2.5. Populacja obecna

Preparat Akynzeo® został dopuszczony do obrotu 27 maja 2015 roku [11] i nie jest w tej chwili refundowany [8]. Zatem jest to nowa, nier refundowana terapia, obecna na rynku krócej niż rok, a pacjenci mogą stosować inne połączenie antagonisty 5-HT₃ i antagonisty NK-1 w postaci ondansetronu z aprepitantem (refundowane u części pacjentów ze wskazaniami do stosowania). Koszt terapii z zastosowaniem preparatu Akynzeo® jest dla pacjenta znacznie wyższy niż koszt terapii refundowanych, stąd można przypuszczać, że liczba osób obecnie stosujących ten lek wynosi 0.

2.6. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o wysokim potencjale emetogennym (HEC) zawierającą cisplatinę w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m².

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej, przeszukano niesystematycznie bazy informacji medycznej oraz witryny internetowe. Ze względu na złożoność problemu zdrowotnego, nie zidentyfikowano badań (polskich ani zagranicznych) pozwalających choć w sposób przybliżony określić liczbę pacjentów leczonych w Polsce chemioterapią o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. W tej sytuacji do oszacowania rocznej liczby pacjentów leczonych HEC i MEC (chemioterapią o wysokim i średnim potencjale emetogennym) wykorzystano ostatecznie dane KRN [1] dotyczące liczby zgonów spowodowanych dowolną chorobą nowotworową. Dane KRN dotyczące liczby nowych rozpoznań nowotworów są bezużyteczne ze względu na fakt, iż w niektórych przypadkach (np. białaczki) chory po rozpoznaniu nie musi podejmować leczenia, dlatego z nich nie skorzystano. Przyjęto założenie, że pacjenci ze wskazaniem do chemioterapii o średnim lub wysokim potencjale emetogennym są w zaawansowanym stadium nowotworu. Z tego powodu założono, że liczba osób, które zmarły z powodu choroby nowotworowej, pozwala w najbardziej wiarygodny sposób przybliżyć liczbę pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym rocznie. Dostępne dane dotyczą liczby zgonów w określonych grupach wiekowych, sposób ich podziału uniemożliwia oszacowanie liczby zgonów na nowotwory złośliwe w populacji osób powyżej osiemnastego roku życia, dlatego w obliczeniach uwzględniono konserwatywnie dane KRN [1] dotyczące grup wiekowych powyżej piętnastego roku życia (Tabela 9).

Tabela 9.
Dane KRN dotyczące liczby zgonów z przyczyn nowotworowych wśród osób powyżej 15 roku życia [1]

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
1999	46 740	34 575	81 315
2000	47 871	36 439	84 310
2001	49 067	37 067	86 134
2002	50 115	37 353	87 468

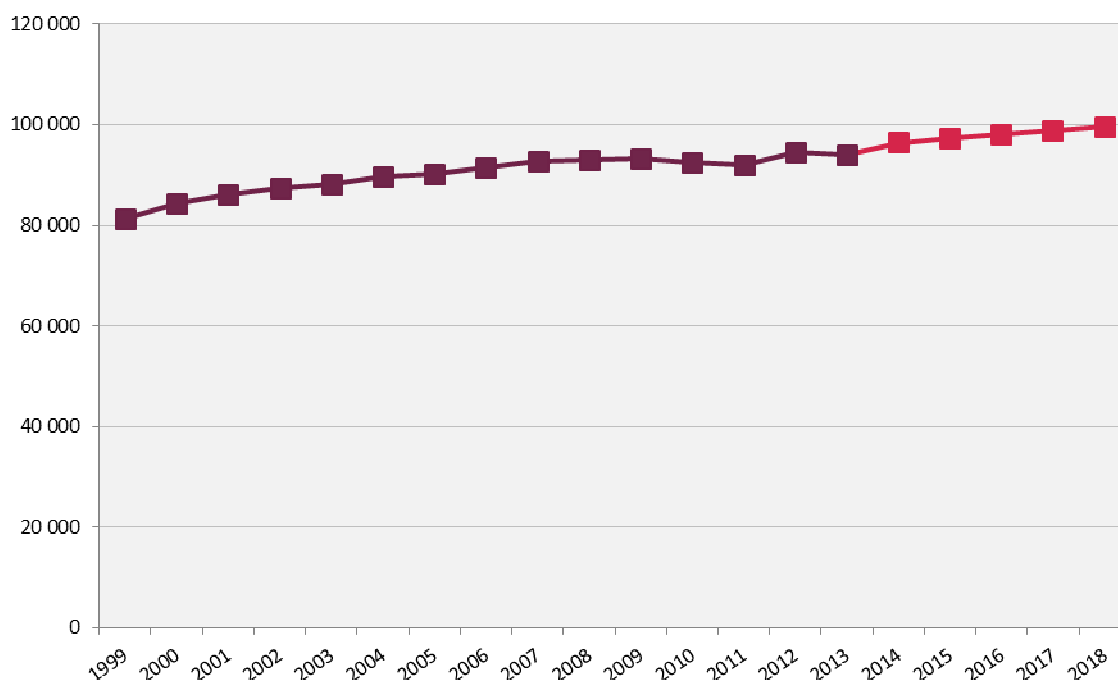
Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
2003	49 858	38 240	88 098
2004	51 183	38 413	89 596
2005	50 955	39 265	90 220
2006	51 654	39 758	91 412
2007	52 221	40 540	92 761
2008	52 104	40 779	92 883
2009	52 310	40 818	93 128
2010	51 726	40 729	92 455
2011	51 451	40 582	92 033
2012	52 616	41 974	94 590
2013	52 129	41 861	93 990

Na podstawie powyższych danych z lat 1999–2013, za pomocą metody regresji logarytmicznej wyestymowano liczbę zgonów w latach 2014–2018, co – na potrzeby niniejszej analizy – należy identyfikować z liczbą pacjentów leczonych średnio- lub wysokoemetogenną chemioterapią w danym roku. (Tabela 10, Wykres 1)

Tabela 10.
Prognozowana liczba zgonów z przyczyn nowotworowych w latach 2014–2018

Rok	2014	2015	2016	2017	2018
Zgony	96 421	97 218	98 015	98 811	99 607

Wykres 1
Liczba zgonów z przyczyn nowotworowych w latach 1999–2018, dane historyczne i prognoza



W kolejnym kroku skorzystano z danych z publikacji Schmidt 2014 [2], gdzie podano rozkład emetogenności chemioterapii dla 2 027 394 pacjentów z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii, obserwowanych od stycznia do grudnia 2013 roku. Zgodnie z przedstawionymi wynikami badania 20%, 8% i 32% pacjentów otrzymało odpowiednio HEC, AC/EC i MEC. Na tej podstawie oszacowano, iż wśród pacjentów AC/EC, MEC i HEC terapia HEC (po wykluczeniu terapii MEC i AC/EC) stanowi około 33%.

W celu oszacowania liczebności pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m² skorzystano z wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów (szczegóły rozdz. 12.2). Lekarze mieli wskazać jakiemu odsetkowi pacjentów spośród wszystkich pacjentów przyjmujących HEC podaje się schemat, który zawiera cisplatynę w dawce od 50 mg/m² do 70 mg/m², oraz w dawce powyżej 70 mg/m². Ze względu na fakt, iż zgodnie z wytycznymi [3], nie tylko cisplatyna jest chemioterapeutyką kwalifikującą daną terapię jako wysokoemetogenną, w analizie pominięto odpowiedzi lekarzy, które wskazywały na to, że wśród terapii HEC co najmniej 100% stanowią terapie z cisplatyną w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m². W ramach analizy wrażliwości przetestowano oszacowanie w przypadku uwzględnienia odpowiedzi gdy wynikało z nich, iż wszystkie terapie HEC zawierają cisplatynę w dawce co najmniej 50 mg/m². W poniższej tabeli przedstawiono odsetki schematów HEC zawierających cisplatynę w dawce od 50 mg/m², oszacowane na podstawie ankiety wartości zastosowano w analizie (Tabela 11).

Tabela 11.
Odsetki schematów HEC zawierających cisplatynę w dawce od 50 mg/m²

Dawka cisplatyny	≥ 50 mg/ m ²	50–70 mg/ m ²	>70 mg/ m ²
Wariant podstawowy	██████	██████	██████
Wariant dodatkowy	██████	██████	██████

Na podstawie powyższych oszacowań wyznaczono populację docelową analizy, która wynosić będzie około ██████ osób w roku 2017 i około ██████ osób w roku 2018 (Tabela 12).

Tabela 12.
Prognozowana liczebność populacji docelowej

Parametr	2016	2017	2018
Pacjenci HEC i MEC	98 015	98 811	99 607
Pacjenci leczenia HEC	32 672	32 937	33 202
Pacjenci leczenia HEC – cisplatyna w wysokiej dawce	22 666	22 850	23 034
Populacja docelowa	██████	██████	██████
Cisplatyna 50-70mg/m ²	██████	██████	██████
Cisplatyna>70mg/m ²	██████	██████	██████

2.7. Populacja ogólna

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [10], Akynzeo® jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w:

- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej zawierającej cisplatynę o silnym działaniu wymiotnym;
- zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym działaniu wymiotnym.

W celu oszacowania rocznej liczby pacjentów leczonych MEC (chemioterapią o średnim potencjale emetogennym) i HEC (chemioterapią o wysokim potencjale emetogennym) zawierającą cisplatynę wykorzystano ostatecznie dane KRN [1] dotyczące liczby zgonów spowodowanych dowolną chorobą nowotworową. Prawdopodobnie pacjenci ze wskazaniem do chemioterapii o średnim lub wysokim potencjale emetogennym są w zaawansowanym stadium nowotworu. Z tego powodu założono, że liczba osób, które zmarły z powodu choroby nowotworowej, pozwala w najbardziej wiarygodny sposób przybliżyć liczbę pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym rocznie.

Na podstawie powyższych danych z lat 1999–2013, za pomocą metody regresji logarytmicznej wyestymowano liczbę zgonów w latach 2014–2018, co – na potrzeby niniejszej analizy – należy

identyfikować z liczbą pacjentów leczonych średnio- lub wysokoemetogenną chemioterapią w danym roku. (Tabela 10, Wykres 1)

W kolejnym kroku skorzystano z danych z raportu dotyczącego badania przeprowadzonego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego (szczegóły rozdz. 12.3) uwzględniającego rozkład chemioterapii o danym potencjale emetogennym w populacji europejskiej. W badaniu przedstawiono rozkład schematów chemioterapii w następujących nowotworach: rak piersi, drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy rak płuc, chłoniak nieziarniczy, rak jelita grubego oraz rak jajnika. ()

Spośród wszystkich nowotworów, nowotwory płuca stanowią około 21% zachorowań u mężczyzn (najczęstszy) i około 9% u kobiet, rak jelita około 12% u mężczyzn i 10% u kobiet, rak piersi stanowi około 22% (najczęstszy) u kobiet, rak jajnika 5% u kobiet. Udział w zgonach spowodowanych chorobą nowotworową dla raka płuc to około 31% u mężczyzn (najczęściej) i około 15% u kobiet (najczęściej), rak jelita grubego 12% u mężczyzn i 12% u kobiet, rak piersi 13% u kobiet, rak jajnika 6% u kobiet. [1] Pomimo, iż dane nie obejmują wszystkich nowotworów, jednak nowotwory te występują w populacji często, zatem można założyć, że mają decydujący wpływ na udziały chemioterapii w całej populacji.

Dane dotyczące liczby zgonów dla uwzględnionych w badaniu nowotworów zaczerpnięto z KRN [1] (dla 2013 roku - ostatniego zaraportowanego). W przypadku raka niedrobnokomórkowego płuc i drobnokomórkowego płuc, ze względu na fakt, że KRN raportuje dane ogólnie dla raka płuc i oskrzeli, wykorzystano dane z publikacji Travis 1995 [19] dotyczące częstości poszczególnych typów histologicznych raka płuc. Częstość niedrobnokomórkowego raka płuc wynosi 80,4%, natomiast drobnokomórkowego 16,8%.

Tabela 13.
Liczba zgonów w 2013 roku dla nowotworów uwzględnionych w badaniu [1, 19]

Chłoniak ziarniczy	Rak niedrobnokomórkowy płuc	Rak drobnokomórkowy płuc	Rak jajnika	Rak jelita grubego	Rak piersi
125	18193*	3802*	2603	7188	5881

*na podstawie publikacji Travis 1995 [19]

W następnym kroku oszacowano liczebność pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę. W tym celu posłużono się również danymi ze wspomnianego wcześniej badania dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny. ()

Dla każdego typu nowotworu uwzględnionego w badaniu obliczono odsetek pacjentów stosujących chemioterapię zawierającą cisplatinę, a następnie średnią ważoną liczbą zgonów w 2013 roku. Zakładając, że udziały terapii w populacji ogólnej będą takie same jak w populacji analizowanej w badaniu oszacowano średni odsetek terapii zawierającej cisplatinę, ważony liczebnością populacji każdej. Na tej podstawie w wariantcie podstawowym analizy przyjęto, iż pacjenci HEC przyjmujący cisplatinę w dowolnej dawce będą stanowić 91,59% pacjentów stosujących HEC. W poniższej tabeli przedstawiono opisane wcześniej oszacowania populacji ogólnej (Tabela 14).

Tabela 14.
Oszacowanie populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi

	2016	2017	2018
Pacjenci leczenia HEC*	32 672	32 937	33 202
Pacjenci leczenia MEC	65 343	65 874	66 405
Pacjenci leczenia HEC zawierającą cisplatinę	29 924	30 167	30 410
Liczebność populacji ogólnej	95 267	96 041	96 815

*bez schematów AC/EC

Ostatecznie liczba nowych osób ze wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Akynzeo® wynosić będzie około 96 041 osób w roku 2017 i w roku 2018 około 96 815 osób.

2.8. Rozpowszechnienie Akynzeo® w populacji docelowej

W przypadku chemioterapii o wysokim ryzyku emetogennym zalecane jest stosowanie antagonisty 5-HT₃ w połączeniu z antagonistą NK-1 (zalecenia Polskiej Unii Onkologii). Obecnie podanie aprepitantu dla schematów z cisplatiną możliwe jest jedynie w przypadku, gdy dawka tego chemioterapeutyku przekracza 70 mg/m². Na podstawie oszacowań analizy (szczegóły rozdz. 2.9) lek stosowany jest u około 35% takich pacjentów. Dlatego też założono, że u 35% osób stosujących HEC z cisplatiną w dawce 50–70 mg/m² zastosowana zostanie terapia z użyciem preparatu Akynzeo®. Podobnie połączenie aprepitantu z ondansetronem nie przejęło 100% udziałów wśród populacji ze wskazaniami refundacyjnymi. W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty, gdy preparat przejmie tylko 10% udziałów oraz 70% udziałów.

Oszacowany odsetek osób, u których stosowany jest aprepitant wśród osób ze wskazaniem do jego refundacji, wskazuje iż u ponad połowy populacji ze wskazaniem do stosowania połączenia antagonisty 5-HT₃ i antagonisty NK-1 stosuje się jedynie profilaktykę z zastosowaniem antagonisty 5-HT₃. Stąd przyjęto założenie, że jedynie 10% z tej populacji w przypadku refundacji Akynzeo® zastosuje terapię tym lekiem. Założenie to podyktowane jest faktem, iż skoro obecnie pomimo wskazań do stosowania antagonisty NK-1 nie jest on z jakichś powodów stosowany, to mało prawdopodobne jest by po wprowadzeniu preparatu Akynzeo® zmieniła się praktyka dotycząca wybierania terapii przeciwwymiotnej dla tej grupy pacjentów. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, gdy Akynzeo® nie będzie wcale stosowany wśród tej populacji oraz gdy będzie stosowany u połowy tych pacjentów

Terapie ondansetronem i aprepitantem oraz palonosetronem i netupitantem to połączenia antagonisty 5-HT₃ i antagonisty NK-1. Można przypuszczać, iż jako połączenie tego samego typu, preparat zdobędzie 50% udziałów, dlatego w analizie przyjęto takie założenie. Pomimo, iż połączenie palonosetronu z netupitantem jest skuteczniejsze niż połączenie ondansetronu z aprepitantem w leczeniu nudności i wymiotów fazy ostrej, jednakże, ze względu na fakt, iż obecnie połączenie ondansetronu z aprepitantem jest powszechnie stosowanym i jedynym finansowanym połączeniem,

mało prawdopodobna jest sytuacja, gdzie Akynzeo® przejmie 100% terapii ondansetron + aprepitant, dlatego założono, że będzie to 50%. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty, gdy będzie to 0% i 90%.

W analizie założono, że w pierwszym roku finansowania preparat zyska połowę docelowego udziału, natomiast już od 2 roku finansowania osiągnie docelowy udział wśród populacji docelowej analizy. Założenie dotyczące udziałów aprepitantu w populacji docelowej obarczone jest błędem oszacowania wielkości populacji, należy jednak zauważyć, że szacowanie udziałów preparatów Emend i Akynzeo dotyczy tej samej wielkości populacji, zatem nawet jeśli w rzeczywistości jest ona inna to (zakładając, że leki będą stosowane ze zbliżoną częstotliwością) oszacowanie liczby sprzedanych opakowań nie wiąże się z błędem oszacowania wielkości populacji docelowej.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano również skrajne scenariusze dotyczące rozpowszechnienia Akynzeo® w populacji docelowej (Tabela 15).

Tabela 15.
Rozpowszechnienie Akynzeo w populacji docelowej

Podpopulacja	Ondansetron + aprepitant	Ondansetron – cisplatyna w dawce 50–70 mg/m ²	Ondansetron – cisplatyna w dawce > 70 mg/m ²
Wariant podstawowy	50,00%	35,00%	10,00%
Wariant minimalny	0,00%	10,00%	0,00%
Wariant maksymalny	90,00%	70,00%	50,00%

2.9. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej

Zgodnie z zaleceniami pacjenci przyjmujący wysokoemetogenną chemioterapię powinni być leczeni połączeniem antagonisty 5-HT₃ i antagonisty NK-1. Ze względu na fakt, iż aktualnie jedyny refundowany antagonist – aprepitant refundowany jest dla osób przyjmujących cisplatynę w dawce powyżej 70 mg/m², obecnie tylko ta grupa pacjentów może być leczona tym połączeniem. Założono, że w profilaktyce CINV z zastosowaniem ondansetronu w połączeniu z aprepitantem w jednym cyklu chemioterapii zużywane jest jedno opakowanie. Stąd liczba opakowań aprepitantu zrefundowanych w ramach wykazu leków refundowanych stosowanych chemioterapii będzie równa liczbie cykli profilaktyki ondansetronem w połączeniu z aprepitantem. W rzeczywistości pewien odsetek opakowań może być refundowany w ramach leczenia niepowodzenia profilaktyki CINV (w przypadku stosowania schematu profilaktyki ondansetronem bez aprepitantu), jednakże bez danych na temat wielkości populacji stosującej wyłącznie ondansetron nie ma możliwości by uwzględnić to w analizie, dlatego to pominięto. Oszacowana liczba osób, u których stosuje się profilaktykę z zastosowaniem ondansetronu w połączeniu z aprepitantem została przedstawiona poniżej. Dzieląc powyższe liczby populacji osób stosujących aprepitant w kolejnych latach przez oszacowaną wielkość populacji osób stosujących schemat HEC z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 70 mg/m² uzyskano odsetki stosowania aprepitantu w kolejnych latach. (Tabela 16)

Tabela 16.
Liczba osób stosujących aprepitant

2016	2017	2018
Liczba osób stosujących aprepitant		
5 278	5 822	6 197
Odsetek osób stosujących schemat HEC z zastosowaniem cisplatiny w dawce > 70 mg/m² stosujących aprepitant		
■	■	■

Przyjmując dodatkowo założenia o rozpowszechnieniu preparatu Akynzeo® w scenariuszu nowym (szczegóły rozdz. 2.8), otrzymujemy wielkość poszczególnych podpopulacji, jak przedstawiono to w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Liczba osób stosująca dana terapię

Schemat	2017	2018
Scenariusz istniejący		
Palonosetron + netupitant	■	■
Ondansetron	■	■
Ondansetron + aprepitant	■	■
Scenariusz nowy		
Palonosetron + netupitant	■	■
Ondansetron	■	■
Ondansetron + aprepitant	■	■

2.10. Schematy leczenia i koszty

2.10.1. Profilaktyka

Do kosztów profilaktyki włączono koszt substancji czynnych zapobiegających nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią podanych pacjentowi przed chemioterapią oraz (opcjonalnie) przepisanych w celu samodzielnego stosowania przez pacjenta w profilaktyce fazy późnej (do 5 doby po chemioterapii).

W celu określenia dawkowania leków przeciwwymiotnych, przeanalizowano zalecenia dotyczące zasad postępowania w chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym oraz zalecenia dotyczące dawkowania substancji czynnych. Z uwagi na fakt, że postępowanie oraz sposób dawkowania nie były jednoznacznie określone, Podmiot Odpowiedzialny przeprowadził badanie ankietowe wśród lekarzy onkologów (szczegóły w rozdz. 12.2). W analizie uwzględniono leki przeciwwymiotne podawane

w profilaktyce NiW ostrych, profilaktyce NiW opóźnionych oraz w przypadku braku odpowiedzi na profilaktykę przeciwwymiotną.

2.10.1.1. Postępowanie przed chemioterapią

Założono, iż wszystkie leki podawane przed chemioterapią podawane są w szpitalu, dlatego też rozliczane są w ramach części C WLR lub w ramach hospitalizacji. Założenie to podyktowane jest faktem, iż populacja docelowa otrzymuje chemioterapię cisplatyną, która zgodnie z ChPL podawana jest w we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin, a dodatkowo pacjent powinien być nawadniany wlewami dożylnymi na 6–12 godzin przed i po podaniu cisplatyny [20], stąd pobyt pacjenta związany z podaniem chemioterapii powinien zostać rozliczony jako hospitalizacja onkologiczna. Łącznie pacjent powinien otrzymywać wlewy dożylne od 18 do 32 godzin, dlatego rozliczenie podania w ramach ambulatorium jest mało prawdopodobne. Aprepitant refundowany jest dla osób przyjmujących cisplatynę w dawce powyżej 70 mg/m² w ramach list A i C WLR, dodatkowo w ramach listy A refundowany jest we wskazaniu off-label: *wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka*. Pomimo, iż preparat Emend sprzedawany jest w ramach lecznictwa otwartego, to prawdopodobnie 100% tej sprzedaży dotyczy stosowania leku we wskazaniu off-label (które nie jest refundowane w ramach listy C WLR). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy w populacji docelowej analizy preparaty Akynzeo i Emend będą rozliczane również w ramach listy leków refundowanych wydawanych w aptece na receptę.

Schemat ondansetron

Początkową dawkę ondansetronu, podawaną pacjentowi przed chemioterapią przyjęto na poziomie [REDACTED] dla podania dożylnego i [REDACTED] dla podania doustnego, na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów, jako średnią ze wszystkich udzielonych odpowiedzi. Założono, iż zgodnie z udziałami sprzedażowymi z ostatnich 12 miesięcy (dane zaczerpnięte z serwisu IKAR pro [8] za okres 02.2015–01.2016) część pacjentów będzie przyjmować początkową dawkę dożylnie (97%) i część doustnie (3%). Koszt deksametazonu zawarty jest w koszcie hospitalizacji, dlatego pierwszego dnia nie jest on uwzględniony.

Schemat ondansetron + aprepitant

Początkową dawkę ondansetronu, podawaną pacjentowi przed chemioterapią przyjęto na poziomie dawki podawanej w schemacie z ondansetronem ([REDACTED] dla podania dożylnego i [REDACTED] dla podania doustnego na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów, jako średnią ze wszystkich udzielonych odpowiedzi). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy pacjent otrzymuje ondansetron w dawce 8 mg Forma podania, podobnie jak w schemacie z ondansetronem, ważona jest udziałami sprzedażowymi ondansetronu w szpitalu. Koszt deksametazonu zawarty jest w koszcie hospitalizacji, dlatego pierwszego dnia nie jest on uwzględniony.

Schemat palonosetron + netupitant

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Akynzeo® dawka leku podawana przed chemioterapią to 0,5 mg + 300 mg palonosetronu z netupitantem. Koszt deksametazonu zawarty jest w koszcie hospitalizacji, dlatego pierwszego dnia nie jest on uwzględniony.

2.10.1.2. Profilaktyka fazy późnej

W analizie założono, iż zgodnie z zaleceniami wszyscy pacjenci otrzymują deksametazon w dawce 8 mg w dniach 2–4. Dodatkowo na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów [REDACTED] pacjentów stosujących ondansetron bez aprepitantu do piątego dnia po podaniu chemioterapii przyjmuje średnio [REDACTED] ondansetronu. Spośród pacjentów stosujących ondansetron w połączeniu z aprepitantem [REDACTED] pacjentów stosujących ondansetron bez aprepitantu do piątego dnia po podaniu chemioterapii przyjmuje średnio [REDACTED]. W wariancie podstawowym analizy założono, iż ondansetron w profilaktyce fazy późnej podawany jest wyłącznie doustnie, natomiast w wariancie dodatkowym przyjęto założenie, iż część pacjentów przyjmuje lek w postaci doodbytniczej (zgodnie z udziałami sprzedażowymi z ostatnich 12 miesięcy sprzedaży, a więc za okres 02.2015–01.2016, jest to około 3%).

Z uwagi na informacje zamieszczone w charakterystyce produktu leczniczego (dłuższy okres półtrwania w porównaniu z pozostałymi setronami) oraz zalecenia Polskiej Unii Onkologii, w przypadku podawania palonosetronu nie uwzględniono dodatkowej preskrypcji żadnego z setronów w okresie od 2 do 4 doby po podaniu chemioterapii.

W poniższej tabeli zestawiono odsetki pacjentów, którzy otrzymują ondansetron w ramach profilaktyki fazy późnej (Tabela 18).

Tabela 18.
Dawki ondansetronu w ramach profilaktyki fazy późnej

Odsetek	Zużycie [mg]
Ondansetron	
[REDACTED]	[REDACTED]
Ondansetron + aprepitant	
[REDACTED]	[REDACTED]
Palonosetron + netupitant	
0%	-

2.10.2. Brak odpowiedzi na leczenie

Założono, iż część pacjentów wymagająca interwencji z powodu braku odpowiedzi na profilaktykę przeciwwymiotną zostaje przyjęta w ramach typowej wizyty ambulatoryjnej, natomiast w cięższych przypadkach (konieczność zastosowania leczenia ratunkowego) wymagana jest hospitalizacja.

Odpowiednie świadczenia określono zgodnie z katalogiem świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia, stanowiącym załącznik do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. (z późn. zm.) [15].

Pacjent zgłasza się na wizytę u specjalisty, w ramach której zostaje poddany podstawowym badaniom diagnostycznym oraz otrzymuje niezbędne leki. Przyjęto, że pacjent przyjmowany jest w ramach wizyty ambulatoryjnej. Koszt wizyty zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Koszt wizyty ambulatoryjnej – leczenie ratunkowe [15]

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba punktów	Koszt świadczenia	
			NFZ	Pacjent
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5.08.05.0000173	2	104,00 zł	0,00 zł

Ze względu na fakt, iż podanie chemioterapii rozliczane jest w ramach hospitalizacji, stąd leczenie w ramach ambulatorium nie może mieć miejsca w 1. dobie po podaniu chemioterapii.

W przypadku wystąpienia silnych wymiotów pacjent jest hospitalizowany na oddziale onkologicznym. Wycena hospitalizacji onkologicznej związanej z leczeniem działań niepożądanych zależna jest od stopnia ciężkości działania. Definicję tych zdarzeń dla stopni 1–4 zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 20) za powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych stanowiącymi załącznik do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. (z późn. zm.) [15].

Tabela 20.
Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Stopień			
	1	2	3	4
Nudności	Utrata apetytu bez zmiany nawyków żywieniowych	Zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu bez znaczącego spadku wagi ciała, odwodnienia lub niedożywienia; wskazane dożylnie podanie płynów <24 godz.	Spożycie nieodpowiedniej ilości kalorii lub płynów; wskazane dożylnie podanie płynów, żywienie przez sondę lub żywienie pozajelitowe ≥24 godz.	Konsekwencje zagrażające życiu

Zdarzenie niepożądane	Stopień			
	1	2	3	4
Wymioty	1 epizod w ciągu 24 godz.	2 – 5 epizodów w ciągu 24 godz.; wskazane dożylnie podanie płynów <24 godz.	≥6 epizodów w ciągu 24 godz.; wskazane dożylnie podanie płynów lub żywienie pozajelitowe ≥24 godz.	Konsekwencje zagrażające życiu

Zgodnie z zarządzeniem nr nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. (z późn. zm.) leczenie działań niepożądanych finansowane jest w ramach katalogu świadczeń wspomagających [15]. W tabeli poniżej zestawiono wartości punktowe poszczególnych świadczeń związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (Tabela 21).

Tabela 21.
Wybrane świadczenia z katalogu świadczeń wspomagających w leczeniu szpitalnym w zakresie chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa
Leczenie działań niepożądanych 1 stopnia	5.08.05.0000011	0
Leczenie działań niepożądanych 2 stopnia	5.08.05.0000012	0
Leczenie działań niepożądanych 3 stopnia	5.08.05.0000013	1
Leczenie działań niepożądanych 4 stopnia	5.08.05.0000014	1

Na potrzeby modelu przyjęto założenie, że wystąpienie działań niepożądanych 1 i 2 stopnia ma miejsce u pacjentów z koniecznością leczenia ratunkowego w ramach ambulatorium, natomiast działania niepożądane 3 i 4 stopnia występują w przypadku pacjentów wymagających leczenia ratunkowego w ramach hospitalizacji.

Założono, że jeżeli leczenie ratunkowe konieczne jest w pierwszej dobie po podaniu chemioterapii, to od kosztu hospitalizacji jest odejmowany koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii w trybie jednodniowym (w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów) i doliczany jest koszt leczenia działań niepożądanych. Hospitalizacja w kolejnych dniach rozliczana jest w ramach świadczenia *Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie*. Dane źródłowe oraz koszty hospitalizacji uwzględnione w analizie zestawiono w poniższych tabelach, szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej [redacted] 2016 [23] (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22.
Koszt hospitalizacji – dane źródłowe

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba punktów	Koszt świadczenia	
			NFZ	Pacjent
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10	520,00 zł	0,00 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	364,00 zł	0,00 zł

Tabela 23.
Koszt hospitalizacji – leczenie ratunkowe – wartości przyjęte w analizie

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	
	NFZ	Pacjent
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych w 1. dobie po podaniu chemioterapii	208,00 zł	0,00 zł
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych w 2. do 5. dobie po podaniu chemioterapii	520,00 zł	0,00 zł

Założenia o lekach stosowanych w przypadku braku odpowiedzi oparto o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów (rozdz. 12.2). Dodatkowo, ze względu na fakt, iż obecnie nie stosuje się profilaktyki z zastosowaniem palonosetronu w połączeniu z netupitantem, a tak jak ondansetron w połączeniu z aprepitantem jest to terapia z zastosowaniem antagonisty 5-HT₃ w połączeniu z antagonistą NK-1, dlatego też zdecydowano się przyjąć, iż postępowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, zarówno w przypadku leczenia w ramach ambulatorium jak i hospitalizacji, będzie dla tych dwóch połączeń takie samo. (Tabela 24.)

Tabela 24.
Stosowanie leków w przypadku braku odpowiedzi na leczenie

Odsetek podań	Ondansetron	Ondansetron + aprepitant	Palonosetron + netupitant	Dawka [mg]
ondansetron	■	■	■	8 O, 8 P, 16 R
aprepitant	■	■	■	80
metoklopramid	■	■	■	30
tietyloperazyna	■	■	■	13
potas	■	■	■	1564

O – doustnie, P – dożylnie, R – doodbytniczo, ondansetron w ambulatorium podawany jest doustnie lub doodbytniczo, zgodnie z udziałami sprzedażowymi, w szpitalu podawany jest dożylnie lub doustnie, zgodnie z udziałami sprzedażowymi

W analizie przyjęto, iż przy niepowodzeniu leczenia pacjenci otrzymają dawkę ondansetronu, dla form dożylnej i doustnej w wielkości 8 mg, natomiast dla formy doodbytniczej 16 mg. Różnice w wielkości dawki form podania wynikają z faktu, iż w ramach wykazu otwartego tabletki dostępne są w dawkach 4 i 8 mg, natomiast czopki wyłącznie w dawce 16 mg [8]. Udziały dróg podania oszacowano na podstawie sprzedaży od lutego 2015 roku do stycznia 2016 roku, najnowszych 12 miesięcy z jakich dostępne są dane, a zatem najbardziej aktualne. Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym preparaty podawane przy braku odpowiedzi na leczenie w ramach ambulatorium podawane są tylko w formie doustnej. W przypadku leczenia ratunkowego w szpitalu, pacjent otrzymuje ondansetron w formie dożylnej, bądź doustnej, przy czym forma podania ważona jest udziałami w sprzedaży.

Dodatkowo, na podstawie ChPL produktów [24–26], dawka metoklopramidu 30 mg, dawka tietyloperazyny 13 mg, a jony potasu podawane są w dawce 1564 mg (równoważne 3000 mg chlorku potasu). Dawka aprepitantu, jaką otrzymują pacjenci wynosi 80 mg. Refundowany preparat Emend (aprepitant) zawiera tabletki w dawce 125 mg, 80 mg i 80 mg [27], stąd pacjent może otrzymać

125 mg lub 80 mg. W rzeczywistości prawdopodobnie pacjent otrzymuje opakowanie leku zawierające 3 tabletki: 125 mg i 2x80 mg. Jednak dane jakimi dysponowano dotyczyły prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia w danym dniu, bez zależności czy wcześniej pacjent miał już niepowodzenie leczenia i otrzymał opakowanie aprepitantu, stąd naliczenie 3 dawek (całego opakowania) lub dawki 125 mg, może wiązać się z przeszacowaniem zużycia leku. Należy zauważyć, że brak odpowiedzi na leczenie może utrzymywać się w dniach 2–5 i wówczas mało prawdopodobne jest by pacjent każdego dnia dostał dawkę 125 mg, dlatego zdecydowano się przyjąć niższą dawkę – 80 mg. Przyjęcie założenia, iż pacjent przyjmuje zawsze 80 mg może w nieznaczny sposób zmniejszyć wydatki ponoszone na leczenie pacjentów stosujących ondansetron, jednakże jest to założenie konserwatywne, ponieważ koszt konkurencyjnej interwencji jest niższy (koszt 80 mg leku będzie niższy niż koszt 125 mg). Koszt metoklopramidu, tietyloperazyny i potasu naliczany jest wyłącznie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie wymagającego wizyty ambulatoryjnej. Natomiast w przypadku leczenia ratunkowego, z którym wiąże się hospitalizacja koszt tych leków wchodzi w skład świadczeń związanych z hospitalizacją pacjenta.

Rodzaj formy podania ondansetronu w obrębie lecznictwa zamkniętego oraz otwartego ważony jest udziałem tej formy w sprzedaży z ostatnich 12 miesięcy, tj. od lutego 2015 roku do stycznia 2016 roku (Tabela 25).

Tabela 25.
Udziały form podania ondansetronu w lecznictwie otwartym i zamkniętym

Lecznictwo	O	P	R
Otwarte	96,78%	-	3,22%
Zamknięte	3,49%	96,51%	-

2.10.3. Liczba cykli chemioterapii

Koszty ponoszone na profilaktykę nudności i wymiotów związanych z HEC z zastosowaniem cisplatyny w dawce od 50 mg/m² dla jednego pacjenta będą iloczynem kosztu profilaktyki podczas jednego cyklu i liczby cykli takiej chemioterapii.

W publikacji Gralla 2014 [13] przedstawiono wyniki badania III fazy, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, prowadzonego w 59 miejscach, w 10 krajach (Bułgaria, Czechy, Niemcy, Węgry, Indie, Polska, Rosja, Serbia, Ukraina i Stany Zjednoczone) w okresie od lipca 2011 roku do września 2012 roku. Badanie obejmowało 413 pacjentów, spośród których 24% osób przyjmowało chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym. Wszyscy ci pacjenci przyjęli 1961 cykli chemioterapii. Na tej podstawie założono, że średnia liczba cykli chemioterapii przypadająca na jednego pacjenta to iloraz liczby cykli (1961) oraz liczby pacjentów (413), co daje około 4,75.

Kolejnym odnalezionym źródłem zawierającym informację na temat liczby cykli chemioterapii jest podsumowanie modelu zużycia zasobów w onkologii w latach 2014–2025 [28]. Jest to narzędzie

analityczne działające w oparciu o metody statystyczne. Raport przedstawia podstawowe prognozy wygenerowane za pomocą modelu oraz analizy przygotowane z użyciem dodatkowych ogólnodostępnych informacji. W modelu przyjęto, że pacjent przyjmuje 6 cykli chemioterapii w roku, nie przedstawiono jednak danych źródłowych ani dokładnych oszacowań dotyczących tej wartości, dlatego nie zdecydowano się wykorzystać tej wartości w analizie.

Zdecydowano się również podjąć próbę oszacowania liczby cykli w roku, z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m² dokonując analizy danych sprzedażowych. Zgodnie z badaniem Jongh 2001 [29], w którym udział brało 268 pacjentów stosujących cisplatinę, przyjęto założenie, że średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,86 m², stąd przy dawkowaniu 50mg/m² zużycie leku przez pacjenta to około 93 mg. Cisplatina refundowana jest w opakowaniach zawierających 10 mg, 25 mg, 50 mg lub 100 mg. Założono, iż u osób przyjmujących ją w dawce od 50 mg/m² zużywane jest przynajmniej jedno opakowanie 50 mg lub 100 mg, stąd liczba sprzedanych opakowań o tej zawartości [8] będzie maksymalną liczbą cykli cisplatyny w analizowanej dawce. Dzieląc tak oszacowaną liczbę cykli w roku przez liczebność populacji docelowej oszacowano, iż pacjenci dostają średnio 6,06 cyklu HEC z zastosowaniem cisplatyny w dawce od 50 mg/m². Dodatkowo oszacowano liczbę cykli, przy założeniu, że zużywane jest co najmniej jedno opakowanie 100 ml, uzyskując wartość 2,36 cyklu. Należy podkreślić, iż przyjęte założenia mogą odbiegać od rzeczywistości, ze względu na różnice w powierzchni ciała wśród populacji osób leczonych, dodatkowo ze względu na dostępność różnych wielkości opakowań możliwe jest użycie równych kombinacji mniejszych opakowań w celu uzyskania większej dawki. Jednakże należy się spodziewać, iż liczba cykli z zastosowaniem cisplatyny w wysokich dawkach będzie nie mniejsza niż liczba sprzedanych opakowań cisplatyny zawierających 100 ml substancji. (Tabela 26)

Tabela 26.
Oszacowanie liczby cykli chemioterapii HEC z cisplatiną w dawce od 50 mg/m² na podstawie sprzedaży cisplatyny

Parametr	Wartość parametru
Powierzchnia ciała [m ²]	1,86
Zużycie przy dawkowaniu 50 mg/m ² [mg]	93
Liczba opakowań 50 ml lub 100 ml (II 2015 - I 2016 [8])	136 136
Liczba opakowań 50-100 ml przypadających na jednego pacjenta z populacji docelowej	6,06
Liczba opakowań 100 ml (II 2015 - I 2016 [8])	53 069
Liczba opakowań 100 ml przypadających na jednego pacjenta z populacji docelowej	2,36

Jako wariant podstawowy analizy zdecydowano się przyjąć średnią liczbę cykli na poziomie 4,75 testując dodatkowo ten parametr w ramach analizy wrażliwości przyjmując wartości 6,06 i 2,36 (Tabela 27).

Tabela 27.
Liczba cykli chemioterapii HEC z cisplatyną w dawce od 50 mg/m² – warianty analizy

Wariant analizy	Średnia liczba cykli w roku
Podstawowy	4,75
Minimalny	2,36
Maksymalny	6,06

2.10.4. Koszty leków

2.10.4.1. Koszt ocenianej interwencji

Netupitant dawce 300 mg oraz palonosetron w dawce 0,5 mg (produkt leczniczy Akynzeo®), zawarte w jednej kapsułce i stosowane w skojarzeniu z deksametazonem są skuteczną i bezpieczną terapią w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym zawierającej cisplatynę (HEC CIS). Zaletą preparatu Akynzeo® jest fakt, iż okres półtrwania dla palonosetronu zgodnie z ChPL wynosi około 48 godzin, podczas gdy dla ondansetronu, w zależności od formy podania jest to od 3 do 6 godzin, stąd należy się spodziewać, iż Akynzeo® pozwoli lepiej kontrolować wymioty późne [10, 30]. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej ██████████ 2016 [31] znamienna statystycznie przewaga Akynzeo® nad aprepitantem w połączeniu z ondansetronem widoczna jest odnośnie do szansy uzyskania całkowitej kontroli nad wymiotami i nudnościami w trakcie fazy ostrej obejmującej kilka komponent: brak wystąpienia wymiotów, brak wystąpienia znaczących nudności oraz brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego. W porównaniu z ondansetronem terapia Akynzeo® istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź na leczenie, całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, a także odsetek pacjentów wolnych od epizodów wymiotnych. Przewaga Akynzeo® nad ondansetronem obserwowana jest zarówno w fazie ostrej późnej, jak również w obu fazach analizowanych łącznie, przy czym różnica w skuteczności obu leków jest silniej zarysowana w odniesieniu do fazy późnej.

Zgodnie z wymogami ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku [18] wykazano dodatkowy efekt związany z ocenianą technologią szczególnie w zapobieganiu późnym wymiotom, co stanowi podstawę utworzenia osobnej grupy limitowej.

Cenę zbytu netto preparatu Akynzeo® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, natomiast cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%.



W tabeli poniżej zestawiono ceny opakowania preparatu Akynzeo® (Tabela 28).

Tabela 28.
Parametry cenowe dla opakowania Akynzeo®

Lista leków	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna	Limit finansowania	Payback dla NFZ
Lista A WLR						
Lista C WLR						

2.10.4.2. Koszty pozostałych leków

Urzędowe ceny zbytu pozostałych, aktualnie refundowanych preparatów przyjęto na podstawie danych z serwisu IKAR pro [8], zgodnie z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (obowiązującym od 1 maja 2016 roku) [12]. Dla leków refundowanych wydawanych w aptece na receptę na podstawie udziałów poszczególnych preparatów w grupach limitowych oraz ich urzędowych cen zbytu została przeprowadzona symulacja, w której podstawa limitu w danej grupie, a co za tym idzie, limity finansowania oraz ceny detaliczne preparatów ulegają zmianie co dwa miesiące. W analizie nie uwzględniono wpływu zmiany ceny detalicznej i odpłatności pacjenta na wielkość sprzedaży poszczególnych preparatów. Dla leków refundowanych stosowanych w chemioterapii założono brak zmian limitu finansowania. Dla leku nierefundowanego cenę przyjęto na podstawie ceny przedstawionej na stronie internetowej Medycyna Praktyczna [14]. Szczegółowe zestawienie cen poszczególnych opakowań pozostałych preparatów wykorzystane w obliczeniach zamieszczono w aneksie (rozdz.12.4).

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: Odsetek osób stosujących cisplatynę w dawce 50-70mg/m² oraz powyżej 70 mg/m² w populacji osób stosujących,
 - wariant B: Odsetek terapii zastąpionych przez Akynzeo®,
- parametry związane z dawkowaniem
 - wariant C: Wielkość dawki inicjującej ondansetronu w schemacie z aprepitantem,

- wariant D: Droga podania ondansetronu w leczeniu przedłużonych nudności i wymiotów,
- wariant E: Uwzględnienie doodbytniczej drogi podania w leczeniu braku odpowiedzi,
- wariant F: Podanie preparatów Akynzeo i Emend wyłącznie w szpitalu,
- wariant G: Liczba cykli chemioterapii HEC z cisplatyną powyżej 50 mg/m² na jednego pacjenta.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz. 12.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym i alternatywnym. W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji preparatu Akynzeo®. W scenariuszu nowym analizy założono refundację preparatu Akynzeo®.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi [REDACTED] osób w roku 2017 i wzrasta do [REDACTED] osób w roku 2018. Liczba pacjentów stosujących palonosetron + netupitant wynosi 0 pacjentów. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2018 – Scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2017	2018
Palonosetron + netupitant	0	0
Ondansetron	[REDACTED]	[REDACTED]
Ondansetron + aprepitant	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja docelowa	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi [REDACTED] osób w roku 2017 i wzrasta do [REDACTED] osób w roku 2018. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących palonosetron + netupitant wynosi [REDACTED] pacjentów w 2017 roku oraz około [REDACTED] osób w 2018 roku. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania Akynzeo® przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2018 – Scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2017	2018
Palonosetron + netupitant	[REDACTED]	[REDACTED]

Liczba pacjentów	2017	2018
Ondansetron	■	■
Ondansetron + aprepitant	■	■
Populacja docelowa	■	■

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z zapobieganiem nudności i wymiotów związanych z chemioterapią, wyniosą

■.

Tabela 31.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, Scenariusz istniejący [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Akynzeo®	■	■
RSS	■	■
Leczenie profilaktyczne	■	■
Akynzeo®	■	■
Brak odpowiedzi na leczenie	■	■
Leczenie ratunkowe	■	■
Ondansetron	■	■
Leczenie profilaktyczne	■	■
Brak odpowiedzi na leczenie	■	■
Leczenie ratunkowe	■	■
Ondansetron + aprepitant	■	■
Leczenie profilaktyczne	■	■
Brak odpowiedzi na leczenie	■	■
Leczenie ratunkowe	■	■
Wydatki całkowite	■	■

3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z zapobieganiem nudności i wymiotów związanych z chemioterapią wyniosą [REDACTED].

Tabela 32.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, Scenariusz istniejący [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Akynzeo®	[REDACTED]	[REDACTED]
RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie profilaktyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Akynzeo®	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Ondansetron	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie profilaktyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Ondansetron + aprepitant	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie profilaktyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 33.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, Scenariusz nowy, [mIn zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Akynzeo®		
RSS		
Leczenie profilaktyczne		
Akynzeo®		
Brak odpowiedzi na leczenie		
Leczenie ratunkowe		
Ondansetron		
Leczenie profilaktyczne		
Brak odpowiedzi na leczenie		
Leczenie ratunkowe		
Ondansetron + aprepitant		
Leczenie profilaktyczne		
Brak odpowiedzi na leczenie		
Leczenie ratunkowe		
Wydatki całkowite		

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 34.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, Scenariusz nowy, [mIn zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Akynzeo®		
RSS	■	■
Leczenie profilaktyczne		
Akynzeo®		
Brak odpowiedzi na leczenie		
Leczenie ratunkowe		

3.4. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu Akynzeo® ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów.

3.4.1. Wydatki płatnika publicznego

[REDACTED]

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem preparatu Akynzeo® w populacji docelowej analizy, [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 37.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Akynzeo®	[REDACTED]	[REDACTED]
RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie profilaktyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Akynzeo®	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Ondansetron	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie profilaktyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Ondansetron + aprepitant	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie profilaktyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem preparatu Akynzeo® w populacji docelowej analizy, [REDACTED]

Tabela 38.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Akynzeo®	[REDACTED]	[REDACTED]
RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie profilaktyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Akynzeo®	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Ondansetron	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie profilaktyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Ondansetron + aprepitant	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie profilaktyczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak odpowiedzi na leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie ratunkowe	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem preparatu Akynzeo® w populacji docelowej analizy, [REDACTED]

Tabela 39.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, [REDACTED] [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Akynzeo®	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Leczenie profilaktyczne	██████	██████
Brak odpowiedzi na leczenie	██████	██████
Leczenie ratunkowe	██████	██████
Wydatki całkowite	██████	██████

3.6. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 41.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Liczebność populacji docelowej stosującej Akynzeo®		
Scenariusz istniejący	█	█
Scenariusz nowy	██████	██████
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████

Tabela 42.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Wydatki płatnika publicznego		
Scenariusz istniejący	██████	██████
Scenariusz nowy (z uwzględnieniem RSS)	██████	██████
Scenariusz nowy (bez uwzględnienia RSS)	██████	██████
Wydatki inkrementalne (z uwzględnieniem RSS)	██████	██████
Wydatki inkrementalne (bez uwzględnienia RSS)	██████	██████
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów		
Scenariusz istniejący	██████	██████
Scenariusz nowy (z uwzględnieniem RSS)	██████	██████
Scenariusz nowy (bez uwzględnienia RSS)	██████	██████
Wydatki inkrementalne (z uwzględnieniem RSS)	██████	██████

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2017	2018
Wydatki inkrementalne (bez uwzględnienia RSS)	■	■

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Akynzeo® podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie tego preparatu nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania Akynzeo® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom stosującym profilaktykę nudności i wymiotów związanych z chemioterapią. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie chorób nowotworowych będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Akynzeo®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Akynzeo® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Akynzeo® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej.

Tabela 43.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Akynzeo® ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Koszty efektywności różnią się w zależności od łączenia interwencji z profilaktyką aprepitantem
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie leku ze środków publicznych pozwoli zapewnić równy dostęp do technologii stosowanych w profilaktyce wymiotów w chemioterapii
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Wprowadzenie preparatu Akynzeo® na listę leków finansowanych ze środków publicznych pozwoli poszerzyć liczbę opcji profilaktycznych dla pacjentów leczonych chemioterapią. Dla pacjentów przyjmujący cisplatinę w dawkach 50–70 mg/m ² , pomimo zaleceń stosowania antagonisty 5 HT3 w połączeniu z antagonistą NK-1 nie ma takiej możliwości, ze względu na fakt, iż jedyny antagonistą NK-1 refundowany jest jedynie dla schematów zawierających cisplatinę w dawce powyżej 70 mg/ m ² . Pacjenci ci leczeni są schematem zawierającym ondansetron, o skuteczności niższej niż Akynzeo®.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Taki sam jak opcjonalnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej daje pacjentom i lekarzom dodatkową możliwość wyboru. Może też przyczynić się do poprawy jakości życia ze względu na stosowanie leku o przedłużonej formie działania.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Technologia, pod względem sposobu podania jest zbliżona do technologii alternatywnych, ryzyko niezaakceptowania profilaktyki praktycznie nie występuje.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Brak
Możliwość wywoływania lęku	Brak
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Brak
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Brak
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Brak
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Brak
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Jak w przypadku alternatywnych profilaktyk
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Jak w przypadku alternatywnych profilaktyk

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania Akynzeo® ze środków publicznych spowoduje

na leczenie w populacji docelowej. Jednocześnie, wprowadzenie preparatu Akynzeo® na wykaz leków refundowanych prowadzi do zmniejszenia ryzyka niepowodzenia terapii ondansetronem w przypadku jego zastępowania i pozwala na poprawę jakości życia pacjentów oraz prowadzi do zmniejszenia kosztów związanych z hospitalizacjami czy wizytami ambulatoryjnymi. Możliwe również, że wprowadzenie palonosetronu przyniesie zmniejszenie kosztów profilaktyki nudności i wymiotów, ze względu na zwiększenie konkurencyjności i przyspieszoną erozję cen w omawianym zakresie farmaceutycznym. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia,

7. DYSKUSJA

Niniejsza analiza dotyczy wpływu na budżet płatnika decyzji o finansowaniu ze środków publicznych palonosetronu w połączeniu z netupitantem (Akynzeo®), w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów poddawanych chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym zawierającej cisplatynę w dawce 50 mg/m² lub wyższej.

Nudności i wymioty są działaniami niepożądanymi pojawiającymi się po zastosowaniu chemioterapii (CTH, *Chemotherapy*) lub radioterapii u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów. Konsekwencją niekontrolowanych nudności i wymiotów, obok zaburzeń elektrolitowych, może być niechęć, a nawet rezygnacja z leczenia pacjenta. Znaczące nasilenie dolegliwości może prowadzić do pęknięć przełyku, przepukliny roztworu przełykowego, utraty masy ciała, utraty apetytu, odwodnienia, problemów z koncentracją oraz aspiracyjnego zapalenia płuc i utraty łąknienia.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z HEC zawierającą cisplatynę w dawce równej lub wyższej niż 50 mg/m². W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej, przeszukano niesystematycznie bazy informacji medycznej oraz witryny internetowe w celu odnalezienia danych epidemiologicznych. Ze względu na złożoność problemu zdrowotnego, nie zidentyfikowano badań (polskich ani zagranicznych) pozwalających choć w przybliżony sposób określić liczbę pacjentów leczonych w Polsce chemioterapią o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. Ostatecznie, do oszacowania liczby pacjentów leczonych MEC (chemioterapią o średnim potencjale emetogennym) lub HEC wykorzystano dane KRN [1] dotyczące liczby zgonów spowodowanych dowolną chorobą nowotworową w Polsce w latach 1999–2013. Przyjęto, że pacjenci, którzy zmarli w danym roku, otrzymywali chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym. Dane KRN dotyczące liczby nowych rozpoznań nowotworów są bezużyteczne ze względu na fakt, iż w niektórych przypadkach (np. białaczki) chory po rozpoznaniu nie musi podejmować leczenia a w przypadku łagodnych postaci nowotworu stosowane mogą być schematy o niższym stopniu emetogenności, stąd z nich nie skorzystano. Dostępne dane uniemożliwiają oszacowanie liczby zgonów na nowotwory złośliwe w populacji osób powyżej osiemnastego roku życia, dlatego w obliczeniach uwzględniono grupy wiekowe od piętnastego roku życia. Ze względu na niski odsetek zgonów w grupie wiekowej od piętnastego do osiemnastego roku życia założenie to nie wpłynie w istotny sposób na wyniki analizy. Zgodnie z artykułem Schmidt 2014 [2] założono, że około 33% z nich przyjmuje schematy HEC. Na podstawie publikacji Gralla 2014 [13] przyjęto, iż średnia roczna liczba cykli pacjentów przyjmujących chemioterapię wynosi około 4,75 cyklu. Jednakże populacja przedstawiona w publikacji to chorzy przyjmujący zarówno HEC jak i MEC, dlatego zdecydowano się przeanalizować dane sprzedażowe cisplatyny i oszacowano liczbę cykli z zastosowaniem tego chemioterapeutyku przy założeniu, że przy jednorazowym podaniu zużywane jest opakowanie konkretnej wielkości (szczegóły rozdz.2.10.3).

Oszacowania te dały wartość 6,06 w przypadku maksymalnego wariantu oszacowania oraz 2,36 w przypadku minimalnego wariantu oszacowania. Obydwie wartości zdecydowano się przetestować w ramach analizy wrażliwości. W celu oszacowania odsetka osób stosujących cisplatynę w dawkach 50–70 mg/m² oraz powyżej 50 mg/m² skorzystano z wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów. Ze względu na fakt, iż aby daną chemioterapię zakwalifikować do wysokoemetogennej nie jest konieczne podanie cisplatyny [3], należy przypuszczać, że schematy zawierające cisplatynę w dawce 50 mg/m² nie stanowią 100% spośród schematów HEC. Na tej podstawie, szacując odsetek terapii zawierających cisplatynę w dawce 50 mg/m² wśród terapii HEC wykluczono odpowiedzi, na podstawie których odsetek ten wyniósłby co najmniej 100%. Jednakże wartość tę przetestowano w ramach analizy wrażliwości uwzględniając odpowiedzi, na podstawie których wyniósłby on 100%. Liczebność realnej populacji, ze względu na przyjęte założenia, może odbiegać od populacji oszacowanej w analizie, jednakże w chwili obecnej nie ma metody pozwalającej określić tę liczebność w sposób bardziej dokładny niż w niniejszej analizie.

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach ondansetron w pierwszym dniu chemioterapii można podać doustnie w dawce 8 mg co 12 godzin, lub dożylnie godzinę przed podaniem chemioterapii w dawce 8 mg lub 0,15 mg/kg m.c., a powtarzane stosowanie antagonisty 5-HT₃ w kolejnych dniach jest zasadne wyłącznie w przypadku frakcjonowania leku o wysokim potencjale emetogennym (leki przeciwwymiotne powinny być stosowane odpowiednio do potencjału emetogenego każdego dnia CTH oraz — o ile to konieczne — przez 2 dni po jej zakończeniu). Dodatkowo nie ma określonego standardu postępowania ratunkowego w przypadku HEC.[3] Ze względu na brak jednoznacznych schematów postępowania przy profilaktyce nudności i wymiotów spowodowanych chemioterapią z zastosowaniem wysokich dawek cisplatyny, w celu przyjęcia założeń dotyczących schematów postępowania w profilaktyce i leczeniu braku odpowiedzi na leczenie, zdecydowano się skorzystać z wyników ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów. W analizie założono, że odsetek terapii ondansetronem wśród populacji, gdzie antagonistą NK-1 nie jest obecnie refundowany będzie taki sam jak odsetek stosowania aprepitantu wśród populacji przyjmującej cisplatynę w dawce powyżej 70 mg/m², zatem będzie to około 35%. Przyjęto, że Akynzeo® przejmie połowę udziałów terapii ondansetronem w połączeniu z aprepitantem, jako połączenie antagonisty 5-HT₃ i antagonisty NK-1, dającego nieco lepsze wyniki. Ze względu na fakt, iż terapia ondansetronem w połączeniu z aprepitantem jest obecnie powszechnie stosowana a różnica w skuteczności nie jest znaczna, mało prawdopodobne jest by Akynzeo® zastąpiło wszystkie te terapie, jednakże w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość 0% oraz 90%. Dodatkowo założono, że u 10% pacjentów, którzy mają wskazanie do zastosowania antagonisty 5-HT₃ i antagonisty NK-1, a mimo tego obecnie go nie stosują zostanie podane połączenie palonosetronu w netupitantem. Tak niska wartość podyktowana jest tym, że w populacji tej z jakichś powodów antagonistą NK-1 nie jest stosowany i mało prawdopodobne jest, by refundacja Akynzeo® to zmieniła. Wielkość udziałów jakie przejmie Akynzeo® została przetestowana w ramach analizy wrażliwości.

Netupitant dawce 300 mg oraz palonosetron w dawce 0,5 mg (produkt leczniczy Akynzeo®), zawarte w jednej kapsułce i stosowane w skojarzeniu z deksametazonem są skuteczną i bezpieczną terapią

w profilaktyce nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym zawierającej cisplatynę (HEC CIS). Zaletą preparatu Akynzeo® jest fakt, iż okres półtrwania dla palonosetronu zgodnie z ChPL wynosi około 48 godzin [10], podczas gdy dla ondansetronu, w zależności od formy podania jest to od 3 do 6 godzin, stąd należy się spodziewać, iż Akynzeo® pozwoli lepiej kontrolować wymioty późne. W porównaniu z ondansetronem terapia Akynzeo® istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź na leczenie, całkowitą kontrolę nudności i wymiotów, a także odsetek pacjentów wolnych od epizodów wymiotnych. Przewaga Akynzeo® nad ondansetronem obserwowana jest zarówno w fazie ostrej późnej, jak również w obu fazach analizowanych łącznie, przy czym różnica w skuteczności obu leków jest silniej zarysowana w odniesieniu do fazy późnej. Skuteczna kontrola nudności i wymiotów związanych z chemioterapią jest niezmiernie ważna w procesie terapii pacjenta z chorobą nowotworową. Nudności i wymioty stanowią istotny czynnik wpływający na jakość życia chorych oraz ich chęć do podejmowania i kontynuowania uciążliwej terapii cytotoksycznej. Ponadto skuteczne im zapobieganie stanowi ważny czynnik redukujący ryzyko ich wystąpienia w kolejnym cyklu CTH i dodatkowo obniża koszty związane z potencjalną hospitalizacją i ewentualnym zastosowanym leczeniem ratunkowym. W trosce o pacjentów leczonych jedną z bardziej emetogennych chemioterapii zawierających cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m², zasadne jest refundowanie preparatu Akynzeo® o wysokiej skuteczności, dobrym profilu bezpieczeństwa, która ułatwia pacjentowi compliance i zapobiega wystąpieniu dolegliwych powikłań chemioterapii, jakimi są CINV, niwelując jednocześnie ryzyko przerwania leczenia przeciwnowotworowego przez pacjenta. Należy zauważyć, iż pomimo, że u pacjentów przyjmujących chemioterapię z cisplatyną w dawce 50–70 mg/m² zaleca się stosowanie połączenia antagonisty 5-HT₃ i antagonisty NK-1, to dla tej populacji antagonisty NK-1 nie jest refundowany. Obecnie jedynym refundowanym antagonistą 5-HT₃ jest ondansetron, a jedynym refundowanym antagonistą NK-1 jest aprepitant. Możliwe również, że wprowadzenie palonosetronu w połączeniu z netupitantem, zwiększając konkurencyjność, spowoduje erozję cen w omawianym zakresie farmaceutycznym, zmniejszając tym samym koszty profilaktyki nudności i wymiotów.

8. OGRANICZENIA

- Liczebność populacji docelowej oszacowano przyjmując założenie, iż liczba pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim i wysokim potencjale emetogennym jest równa liczbie zgonów spowodowanych dowolną chorobą nowotworową w Polsce. W rzeczywistości, nie każdy pacjent umierający z powodu nowotworu przyjmuje chemioterapię. Z drugiej strony pacjenci przyjmujący chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym nie muszą być w ostatnim stadium nowotworu. Oszacowanie liczebności populacji docelowej ma więc charakter przybliżony i może być obarczone błędem. Jednak wielkość wydatków zależy również od liczby cykli przyjętych przez jednego pacjenta, a w analizie parametr ten jest poddawany testowaniu w ramach analizy wrażliwości w szerokim zakresie wartości.
- W analizie przyjęto założenie, iż pacjent w każdym cyklu HEC zawierającym cisplatynę przyjmuje taki sam schemat leczenia. Nie istnieją raporty, które pozwalałyby oszacować jak wygląda leczenie w każdym cyklu. Należy podkreślić, iż analiza uwzględnia oszacowanie populacji stosującej aprepitant przy użyciu danych sprzedażowych, więc nawet jeśli pacjenci mogą w jednym schemacie przyjąć sam ondansetron a w innym aprepitant, to nie wpływa to na wyniki analizy, bo liczba schematów z zastosowaniem ondansetronu z aprepitantem oszacowana jest zgodnie ze sprzedażą aprepitantu.
- Prognozowaną sprzedaż leków w lecznictwie otwartym oszacowano w oparciu o historyczne dane sprzedażowe z okresu od lipca 2012 w przypadku lecznictwa zamkniętego i od kwietnia 2007 roku dla lecznictwa otwartego do stycznia 2016 roku w obu przypadkach. Założono, przy tym podobne zachowanie się rynku leków stosowanych w CINV na przestrzeni kolejnych lat. Na rzeczywistą sprzedaż leków mogą mieć jednak wpływ czynniki kształtujące rynek leków stosowanych w CINV w sposób odmienny od historycznego, których nie sposób na chwilę obecną przewidzieć.
- Przyjęto, iż w przypadku niepowodzenia leczenia pacjenci otrzymujący aprepitant zażywają tabletkę w dawce 80 mg. W rzeczywistości prawdopodobnie pacjent otrzymuje opakowanie leku zawierające 3 tabletki: 125 mg i 2x80 mg. Jednak dane, jakimi dysponowano dotyczyły prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia w danym dniu, bez zależności czy wcześniej pacjent miał już niepowodzenie leczenia i otrzymał opakowanie aprepitantu, stąd naliczenie 3 dawek (całego opakowania) lub dawki 125 mg, może wiązać się z przeszacowaniem zużycia leku. Przyjęcie założenia, iż pacjent przyjmuje zawsze 80 mg może w nieznaczny sposób zmniejszyć wydatki ponoszone na leczenie pacjentów stosujących ondansetron, jednakże jest to założenie konserwatywne.
- Schematy postępowania w Polsce w celu profilaktyki CINV oraz leczenia ratunkowego nie są jednoznacznie określone. Przyjęta w niniejszej analizie ścieżka leczenia została opracowana w oparciu o zalecenia PUO oraz wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy onkologów.

W ramach analizy wrażliwości testowano różne warianty postępowania z pacjentem. Należy zatem przypuszczać, iż wpływ finansowania preparatu Akynzeo® na budżet płatnika publicznego nie powinien znacznie odbiegać od oszacowań i będzie mieścił się pomiędzy minimalnym a maksymalnym wariantem oszacowania niniejszej analizy.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Krajowy Rejestr Nowotworów, raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (28.12.2015).
2. Nina Schmidt. (2014) Evaluation of treatment patterns in acute nausea and vomiting in EU5 countries. Dostęp: http://www.poster-submission.com/cdrom/download_poster/37/27545/1367P.
3. Potemski P, Krzakowski M, Duchnowska R, Głogowska I, Jarosz J, Kapala A, Kawecki A, Klęk S, Kowalski DM, Łacko A, Misiak M, Windyga J, Wysocki P. J. (2013) PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Leczenie wspomagające. TOM 1. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet_2014_2015.pdf (20.3.2016).
4. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, Danso MA, Jordan K, Somerfield MR, Kris MG. (2016) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 34(4):381–386.
5. Aapro M, Gralla RJ, Herrstedt J, Molassiotis A, Roila F. (2016) MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016. Dostęp: http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.pdf (20.3.2016).
6. Łuczak J, Leppert W. (2003) Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkologia* 7(7):504–527.
7. Rojas C, Li Y, Zhang J, Stathis M, Alt J, Thomas AG, Cantoreggi S, Sebastiani S, Pietra C, Slusher BS. (2010) The antiemetic 5-HT3 receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335(2):362–368.
8. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/pl> (21.1.2016).
9. Rejestr Produktów Leczniczych. Wyszukiwarka produktów leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (20.3.2016).
10. Akynzeo, ChPL. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003728/WC500188432.pdf (28.12.2015).
11. EMA. Authorisation details. Akynzeo. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003728/human_med_001862.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (20.3.2016).
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/komunikaty-dotyczace-listy-lekow-refundowanych/nowa-lista-lekow-refundowanych-na-dzien-1-maja/> (5.5.2016).
13. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, Borroni ME, Jordan K. (2014) A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann. Oncol.* 25(7):1333–1339.
14. Indeks Leków Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://indeks.mp.pl/> (21.1.2016).
15. 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 chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> (21.1.2016).
16. 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://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf (21.1.2016).
17. Wytyczne HTA | Agencja Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765> (21.1.2016).
18. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (21.1.2016).
19. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. (1995) Lung cancer. *Cancer* 75(1 Suppl):191–202.
20. Cisplatin Teva, ChPL. Dostęp: http://tevamед.pl/products/Cisplatin_Teva_1mg_INJ_SPC_2011_07_01.pdf (1.2.2016).

21. Zarządzenie nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910> (20.3.2013).
22. Zarządzenie nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5327> (15.3.2013).
23. ██████████ (2016) Analiza ekonomiczna. Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym zawierającą cisplatinę. ██████████
24. Torecan czopki, ChPL. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_czopki.pdf (31.3.2016).
25. Torecan tabletki, ChPL. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_tabletki.pdf.
26. Metoclopramidum Polpharma, ChPL. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHM AXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADYANQAwAF8AQQAtADQAMwA0ADQ ALQAYADAAMQA1ADAAOAAyADcAMAAwADAAMgAxADgALgBwAGQAZgA=>.
27. EMEND, ChPL. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Emend_80_125.pdf (4.4.2016).
28. Model zużycia zasobów w onkologii 2014-2025. Dostęp: <http://onkologia2025.pl/userfiles/321321321/onkologia/Onkologia2025-raport%20Model%20zu%C5%BCycia.pdf> (22.2.2016).
29. De Jongh FE, Verweij J, Loos WJ, de Wit R, de Jonge MJ, Planting AS, Nooter K, Stoter G, Sparreboom A. (2001) Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J. Clin. Oncol.* 19(17):3733–3739.
30. Zofran, ChPL. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHM AXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADYANQAwAF8AQQAtADQAMwA0ADQ MAAwADAAMAAtADEANAAXADUAXwBBAC0AMgAwADEANgAwADQAMQA0ADAAMAawADgANAAZAC4 AcABkAGYA>.
31. ██████████ Analiza kliniczna. Netupitant i palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym. ██████████

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Elementy poniżej formatowane są style Spis ilustracji.

Tabela 1.	Intensywność nudności wg kryteriów WHO [3].....	10
Tabela 2.	Intensywność wymiotów wg kryteriów WHO [3].....	10
Tabela 3.	Podział CTH ze względu na stopień ryzyka CINV [3].....	11
Tabela 4.	Leki refundowane stosowane w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową[8].....	12
Tabela 5.	Liczebność populacji docelowej w 2016 roku.....	14
Tabela 6.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku.....	14
Tabela 7.	Preparaty NEPA dostępne w Polsce [11].....	16
Tabela 8.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	18
Tabela 9.	Dane KRN dotyczące liczby zgonów z przyczyn nowotworowych wśród osób powyżej 15 roku życia [1].....	21
Tabela 10.	Prognozowana liczba zgonów z przyczyn nowotworowych w latach 2014–2018.....	22
Tabela 11.	Odsetki schematów HEC zawierających cisplatinę w dawce od 50 mg/m ²	24
Tabela 12.	Prognozowana liczebność populacji docelowej.....	24
Tabela 13.	Liczba zgonów w 2013 roku dla nowotworów uwzględnionych w badaniu [1, 19].....	25
Tabela 14.	Oszacowanie populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi.....	26
Tabela 15.	Rozpowszechnienie Akynzeo w populacji docelowej.....	27
Tabela 16.	Liczba osób stosujących aprepitant.....	28
Tabela 17.	Liczba osób stosująca dana terapię.....	28
Tabela 18.	Dawki ondansetronu w ramach profilaktyki fazy późnej.....	30
Tabela 19.	Koszt wizyty ambulatoryjnej – leczenie ratunkowe [15].....	31
Tabela 20.	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.....	31
Tabela 21.	Wybrane świadczenia z katalogu świadczeń wspomagających w leczeniu szpitalnym w zakresie chemioterapii.....	32
Tabela 22.	Koszt hospitalizacji – dane źródłowe.....	32
Tabela 23.	Koszt hospitalizacji – leczenie ratunkowe – wartości przyjęte w analizie.....	33
Tabela 24.	Stosowanie leków w przypadku braku odpowiedzi na leczenie.....	33
Tabela 25.	Udziały form podania ondansetronu w leczeniu otwartym i zamkniętym.....	34
Tabela 26.	Oszacowanie liczby cykli chemioterapii HEC z cisplatiną w dawce od 50 mg/m ² na podstawie sprzedaży cisplatiny.....	35
Tabela 27.	Liczba cykli chemioterapii HEC z cisplatiną w dawce od 50 mg/m ² – warianty analizy.....	36
Tabela 28.	Parametry cenowe dla opakowania Akynzeo®.....	37
Tabela 29.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2018 – Scenariusz istniejący.....	39
Tabela 30.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2017-2018 – Scenariusz istniejący.....	39
Tabela 31.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, Scenariusz istniejący [mln zł].....	40
Tabela 32.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, Scenariusz istniejący [mln zł].....	41
Tabela 33.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, Scenariusz nowy, [mln zł].....	42
Tabela 34.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, Scenariusz nowy, [mln zł].....	42
Tabela 35.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, Scenariusz nowy, [mln zł].....	43

Tabela 36. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, Scenariusz nowy, [redacted] [mln zł].....	44
Tabela 37. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS [mln zł]	45
Tabela 38. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS [mln zł]	46
Tabela 39. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, [redacted] [mln zł].....	46
Tabela 40. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa [redacted] [mln zł].....	47
Tabela 41. Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	48
Tabela 42. Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika [mln zł].....	48
Tabela 43. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Akynzeo® ze środków publicznych	50
Tabela 44. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	63
Tabela 45. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	65
Tabela 46. Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, [redacted]	66
Tabela 47. Całkowite wydatki płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, [redacted]	66
Tabela 48. Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, [redacted]	67
Tabela 49. Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów [mln zł] – [redacted]	68
Tabela 50. Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, [redacted]	69
Tabela 51. Całkowite wydatki płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, [redacted]	69
Tabela 52. Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości [redacted]	70
Tabela 53. Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, [redacted]	71
[redacted]	72
[redacted]	73
[redacted]	76
[redacted]	76
Tabela 58. Ceny urzędowe opakowań leków refundowanych.....	77
Tabela 59. Cena leków nie objętych refundacją.....	78

10.2. Spis wykresów

Wykres 1 Liczba zgonów z przyczyn nowotworowych w latach 1999–2018, dane historyczne i prognoza	23
---	----

11. ZESTAWIENIE WERYFYKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 44.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>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.</i>		
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz.2.7	str.24
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz.2.6	str.21
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz.2.5	str.21
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.1	str.39
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.1.3	str.11
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3	str. 39
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3	str. 39
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.3.4	str.45
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.12.1.3	str.71

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz.2	str.19
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.161.5	str.16
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączono	
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.4	str.20
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz.12.1	str.65
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz.3 str.39
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz.3 str.39
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz.2.10.4.1	str.36
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz.9	str.59
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz.1.5	str.16

12. ANEKS

12.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 45.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach				Uzasadnienie
		2017		2018		
Odsetek osób stosujących cisplatynę w dawce 50-70 mg/m ² oraz powyżej 70 mg/m ²	Wariant A0	cisp ≥ 50 mg/m ²	69%	cisp ≥ 50 mg/m ²	69%	Rozdział 2.6 strona 21
		cisp 50-70 mg/m ²	19%	cisp 50-70 mg/m ²	19%	
		cisp >70 mg/m ²	50%	cisp >70 mg/m ²	50%	
	Wariant A1	cisp ≥ 50 mg/m ²	86%	cisp ≥ 50 mg/m ²	86%	Rozdział 2.8 strona 26
		cisp 50-70 mg/m ²	27%	cisp 50-70 mg/m ²	27%	
		cisp >70 mg/m ²	59%	cisp >70 mg/m ²	59%	
Odsetek terapii zastąpionych przez Akynzeo®	Wariant B0	OND+APR	25%	OND+APR	50%	Rozdział 2.8 strona 26
		OND cisp 50-70 mg/m ²	17,5%	OND cisp 50-70 mg/m ²	35%	
		OND cisp >70 mg/m ²	5%	OND cisp >70 mg/m ²	10%	
	Wariant B1	OND+APR	0%	OND+APR	0%	Rozdział 2.8 strona 26
		OND cisp 50-70 mg/m ²	5%	OND cisp 50-70 mg/m ²	10%	
		OND cisp >70 mg/m ²	0%	OND cisp >70 mg/m ²	0%	
	Wariant B2	OND+APR	50%	OND+APR	100%	Rozdział 2.8 strona 26
		OND cisp 50-70 mg/m ²	17,5%	OND cisp 50-70 mg/m ²	100%	
		OND cisp >70 mg/m ²	25%	OND cisp >70 mg/m ²	50%	
Wielkość dawki inicjującej ondansetronu w schemacie z aprepitantem	Wariant C0	dożylnie	8	dożylnie	8	Rozdział 2.10.1 strona 28
		doustnie	8	doustnie	8	
	Wariant C1	dożylnie	8	dożylnie	8	
	doustnie	8	8	doustnie	8	
Droga podania ondansetronu w leczeniu przedłużonych nudności i wymiotów	Wariant D0	doustnie		doustnie		Rozdział 2.10.1 strona 28
	Wariant D1	doustnie, doodbytniczo		doustnie, doodbytniczo		
Uwzględnienie doodbytniczej drogi podania w leczeniu braku odpowiedzi	Wariant E0	Tak		Tak		Rozdział 2.10.2 strona 31
	Wariant E1	Nie		Nie		
Podanie preparatów Akynzeo i Emend wyłącznie w szpitalu	Wariant F0	Tak		Tak		Rozdział 2.10.1 strona 28
	Wariant F1	Nie		Nie		
Liczba cykli chemioterapii HEC z cisplatyną powyżej	Wariant G0	4,75		4,75		Rozdział 2.10.3 strona 34
	Wariant G1	2,36		2,36		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2017	2018	
50 mg/m ² na jednego pacjenta	Wariant G2	6,06	6,06	

OND+APR- ondansetron+aprepitant, cisp –schemat chemioterapii zawierający cisplatinę

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

12.1.1. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 46.
Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości,

Wariant	Kategoria	2017	2018
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant D1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant E1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant F1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		

Tabela 47.
Całkowite wydatki płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości,

Wariant	Kategoria	2017	2018
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		

Wariant	Kategoria	2017	2018
Wariant A1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B2	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant D1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant E1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant F1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant G1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant G2	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

Tabela 48.
Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, ██████████

Wariant	Kategoria	2017	2018
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B1 minimalny	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B2 maksymalny	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant D1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant E1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant F1	Wydatki na preparat Akynzeo®	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

Wariant	Kategoria	2017	2018
	Wydatki całkowite		
Wariant G1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		

Tabela 49.
Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów [mln zł] –

Wariant	Kategoria	2017	2018
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant D1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant E1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant F1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		

12.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 50.
Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości,

Wariant	Kategoria	2017	2018
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant D1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant E1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant F1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		

Tabela 51.
Całkowite wydatki płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości,

Wariant	Kategoria	2017	2018
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na preparat Akynzeo®		

Wariant	Kategoria	2017	2018
	Wydatki całkowite		
Wariant D1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant E1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant F1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		

Tabela 52.
 Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości

Wariant	Kategoria	2017	2018
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1 minimalny	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B2 maksymalny	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant D1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant E1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant F1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		

Tabela 53.
Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości,

Wariant	Kategoria	2017	2018
Analiza podstawowa	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant B2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant D1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant E1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant F1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G1	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		
Wariant G2	Wydatki na preparat Akynzeo®		
	Wydatki całkowite		

12.1.3. Podsumowanie

[Redacted content]

[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	■	■	■	
[REDACTED]		[REDACTED]	■	■		
[REDACTED]	■	[REDACTED]		■	■	
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■		■		■	■
[REDACTED]	■		■		■	■
[REDACTED]	■		■		■	■
[REDACTED]	■		■		■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.3. Raport z badania dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Kod EAN	Typ odpłatności	Urzędowa cena zbytu
Ondansetronum	ZOFRAN	5909990001811	Ryczałt	31,86 zł
Ondansetronum	ZOFRAN	5909990001910	Ryczałt	49,84 zł
Ondansetronum	ZOFRAN ZYDIS	5909990887910	Ryczałt	31,86 zł
Ondansetronum	ZOFRAN ZYDIS	5909990888016	Ryczałt	49,84 zł
Ondansetronum	ZOFRAN	5909990810529	Ryczałt	52,33 zł
Aprepitantum	EMEND	5909990007387	Ryczałt	199,80 zł
Kalii chloridum	KALIPOZ PROLONGATUM	5909990257515	Ryczałt	3,75 zł
Kalii chloridum	KALIPOZ PROLONGATUM	5909990257539	Ryczałt	7,50 zł
Kalii citras + Kalii hydrocarbonas	Kalium EFFERVESCENS BEZCUKROWY	5909990269310	30	16,74 zł
Dexamethasonum	PABI-DEXAMETHASON	5909990170418	Ryczałt	8,53 zł
Dexamethasonum	PABI-DEXAMETHASON	5909990170517	Ryczałt	17,06 zł
Ondansetronum	Ondansetron Accord	5909990822225	Bezpłatnie	6,70 zł
Ondansetronum	Ondansetron Accord	5909990822249	Bezpłatnie	13,39 zł
Ondansetronum	ONDANSETRON KABI	5909990055197	Bezpłatnie	6,48 zł
Ondansetronum	ONDANSETRON KABI	5909990055234	Bezpłatnie	12,96 zł
Ondansetronum	ZOFRAN	5909990002016	Bezpłatnie	6,71 zł
Ondansetronum	ZOFRAN	5909990002023	Bezpłatnie	13,41 zł
Ondansetronum	Atossa	5909990744510	Bezpłatnie	35,64 zł
Ondansetronum	SETRONON	5909990994717	Bezpłatnie	35,64 zł
Ondansetronum	ZOFRAN	5909990810611	Bezpłatnie	37,80 zł
Ondansetronum	ZOFRAN	5909990001811	Bezpłatnie	31,86 zł
Ondansetronum	ZOFRAN	5909990001910	Bezpłatnie	49,84 zł
Aprepitantum	EMEND	5909990007387	Bezpłatnie	199,80 zł
Thiethylperazine	Torecan	5909990242610	Ryczałt	9,59 zł
Thiethylperazine	Torecan	5909990242511	Ryczałt	18,54 zł

Tabela 59.
Cena leków nie objętych refundacją

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Producent	Cena 100%
Metoclopramidum Polpharma	50 tabl. po 10 mg	Polpharma	12,75 zł