

**Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®)
w leczeniu przerzutowego
raka jelita grubego
Analiza ekonomiczna**



Warszawa

2017

Autorzy raportu:

[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED]: zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków
- mgr inż. Ewa Kamińska: zbieranie danych kosztowych, analiza danych
- [REDACTED]: przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34,

kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Servier Polska Sp. z o.o.

ul. Jana Kazimierza 10

01-248 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Dyrektor ds. Medycznych

Servier Polska Sp. z o.o.

ul. Jana Kazimierza 10

01-248 Warszawa

Tel.: + 48 22 594 91 70

E-mail: [REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	8
STRESZCZENIE	10
1 CEL ANALIZY	13
2 METODY	14
2.1 Strategia i technika analityczna.....	14
2.2 Perspektywa analizy	14
2.3 Horyzont czasowy.....	14
2.4 Populacja	15
2.5 Model	15
2.6 Parametry kliniczne	16
2.6.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	16
2.6.2 Przeżycie całkowite (OS).....	18
2.6.3 Czas do zakończenia leczenia (TTD).....	19
2.7 Koszty	20
2.7.1 Koszty leczenia T/T	21
2.7.1.1 Koszty nabycia T/T.....	21
2.7.1.1.1 Cena i dawkowanie triflurydyny/typiracylu	21
2.7.1.1.2 Rozkład powierzchni ciała.....	24
2.7.1.1.3 Zmniejszenie dawki	25
2.7.1.2 Koszty leczenia w PL T/T.....	26
2.7.1.2.1 Koszty porad w PL.....	27
2.7.1.2.2 Kwalifikacja i diagnostyka w PL.....	27
2.7.2 Koszty leczenia BSC	31
2.7.2.1 Koszty porad specjalistycznych (badania laboratoryjne)	31
2.7.2.2 Koszty badań obrazowych.....	32
2.7.2.3 Koszty paliatywnej chemioterapii	34
2.7.2.3.1 Koszt kapecytabiny w monoterapii.....	35
2.7.2.3.2 Koszt leczenia skojarzonego kapecytabiną oraz mitomycyną.....	38

2.7.2.4	Koszty inne.....	38
2.7.2.4.1	Koszty leczenia przeciwbólowego	38
2.7.2.4.2	Koszty opieki stomijnej	39
2.7.2.4.3	Koszty pozostałe	42
2.7.3	Koszty hospitalizacji.....	44
2.7.4	Koszty wykonania przetoczenia krwi	45
2.7.5	Koszty terminalne	45
2.7.6	Koszty leczenia działań niepożądanych	47
2.7.6.1	Neutropenia.....	48
2.7.6.2	Leukopenia	48
2.7.6.3	Anemia.....	49
2.7.6.4	Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej.....	50
2.7.6.5	Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej/AspAT	50
2.7.6.6	Trombocytopenia	51
2.7.6.7	Zmęczenie/astenia.....	51
2.7.6.8	Gorączka neutropeniczna	52
2.7.6.9	Spadek apetytu.....	52
2.7.6.10	Biegunka	53
2.7.7	Zużycie zasobów	54
2.7.7.1	Koszt G-CSF.....	54
2.7.7.2	Koszt erytropoetyny.....	56
2.7.7.3	Koszt terapii octanem megestrolu.....	57
2.7.7.4	Koszt terapii loperamidem	57
2.7.7.5	Koszty hospitalizacji.....	58
2.7.7.6	Koszty porad ambulatoryjnych.....	58
2.7.7.7	Koszt przetoczenia płytek krwi	59
2.7.7.8	Wyceny punktowe	59
2.8	Użyteczności stanu zdrowia.....	60
2.9	Zestawienie parametrów modelu.....	63
2.10	Analiza progowa	64
2.11	Analiza wrażliwości.....	64

2.12	Analiza probabilistyczna	66
2.13	Dyskontowanie	66
2.14	Walidacja	66
3	WYNIKI.....	68
3.1	Scenariusz podstawowy	68
3.2	Ceny progowe	70
3.3	Wyniki analizy wrażliwości.....	71
3.4	Wyniki analizy probabilistycznej.....	81
4	OGRANICZENIA.....	90
5	DYSKUSJA	92
6	WNIOSKI	96
7	ANEKS.....	97
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	97
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	101
7.3	Projekt programu lekowego triflurydyny/typiracylu	105
7.4	Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów.....	107
7.5	Oszacowanie kosztów terapii leczenia podwyższonego poziomu bilirubiny całkowitej	115
7.6	Oszacowanie kosztów terapii leczenia podwyższonego poziomu fosfatazy alkalicznej/aminotransferazy asparaginianowej	116
7.7	Dane z Obwieszczenia o lekach wykorzystywanych w ramach leczenia przeciwbólowego	117
7.8	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	128
	SPIS TABEL	131
	SPIS RYCIN	138
	PIŚMIENNICTWO	140

SKRÓTY I AKRONIMY

AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	Model pola pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>); por. pc.
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gain</i>)
MST	Mediana czasu przeżycia (ang. <i>median survival time</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pc.	Powierzchnia ciała
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PL	Program lekowy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)

RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
T/T	Triflurydyna/typiracyl
TK	Tomografia komputerowa
TTD	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekanem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano model pola pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) dostarczony przez Wnioskodawcę. Analizę wykonano w 10-letnim horyzoncie czasowym (praktycznie odpowiadającym horyzontowi dożywności ze względu na zaawansowane stadium choroby). Analizę efektywności kosztowej terapii triflurydyną/typiracylem (T/T) dodanej do najlepszej terapii podtrzymującej (ang. *best supportive care*, BSC) przeprowadzono w porównaniu z BSC (leki refundowane w ramach najlepszej terapii podtrzymującej w Polsce).

Ze względu na ograniczoną przydatność pomiaru jakości życia w analizowanym stadium choroby nowotworowej równolegle przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (CEA) z miarą efektów klinicznych w postaci zyskanych lat życia (ang. *life years gain*, LYG), co znajduje umocowanie w brzmieniu art. 35 ust. 7 pkt 3 lit e) w związku z art. 12 pkt 13 Ustawy o refundacji oraz art. 5 pkt 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, a także w wytycznych agencji AOTMiT z 2016 r. (pkt 4.4).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Dane o skuteczności klinicznej w postaci krzywych OS oraz PFS pochodziły z połączonych (ang. *pooled trial data*) wyników randomizowanych badań klinicznych T/T, tj. badania II fazy (Yoshino 2012) oraz badania III fazy (RECOURSE), zgodnie z rezultatem przeprowadzonej analizy klinicznej. Ponadto w analizie wykorzystano parametry dotyczące czasu do zakończenia leczenia, rozkładu powierzchni ciała oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Parametry kosztowe określono w oparciu o informacje zamieszczone na stronach NFZ oraz Ministerstwa Zdrowia (MZ). Brano pod uwagę koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym, koszty leczenia w ramach BSC, koszty hospitalizacji, przetoczenia krwi, koszty terminalne oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników dedykowanego badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Użyteczności

Słowa kluczowe

triflurydyna/typiracyl, Lonsurf®, przerzutowy rak jelita grubego, analiza ekonomiczna

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekaniem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia. Analizę efektywności kosztowej terapii triflurydyną/typiracylem (T/T) dodanej do najlepszej terapii podtrzymującej (ang. *best supportive care*, BSC) przeprowadzono w porównaniu z BSC (leki refundowane w ramach najlepszej terapii podtrzymującej w Polsce).

Charakterystykę problemu decyzyjnego zdefiniowano w postaci schematu PICO^a w poniższej tabeli.

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekaniem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.
Interwencja	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodnie z ChPL Lonsurf®)
Komparator	najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Efekty zdrowotne w postaci lat życia (LYG) i lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • Koszt leczenia • Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

^a PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 METODY

2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), gdzie analizowano iloraz inkrementalnych kosztów i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Ze względu na ograniczoną przydatność pomiaru jakości życia w analizowanym stadium choroby nowotworowej równolegle przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (CEA) z miarą efektów klinicznych w postaci zyskanych lat życia (ang. *life years gain*, LYG), co znajduje umocowanie w brzmieniu art. 35 ust. 7 pkt 3 lit e) w związku z art. 12 pkt 13 Ustawy o refundacji¹ oraz art. 5 pkt 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań², a także w wytycznych agencji AOTMiT z 2016 r. (pkt 4.4).³ Wyniki CEA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER), gdzie analizowano iloraz inkrementalnych kosztów i zyskanych lat życia (LY).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami² analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) oraz koszty niemedyczne (m.in. transportu) nie zostały uwzględniane w analizie.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 10-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnim, z uwagi na krótkie przeżycie pacjentów w tak zaawansowanym stadium choroby (<1% przeżyje 10 lat). Horyzont ten został uznany przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych NICE za wystarczający do uchwycenia różnic w kosztach i efektach zdrowotnych.⁴ W modelu przyjęto długość cyklu równą 1 dzień.^b

^b Długość cyklu równa 1 dzień jest przyjęta na potrzeby oszacowań wyników zdrowotnych zmieniających się bardzo dynamicznie w przeciągu kolejnych dni. Z kolei w rozdziale dotyczącym kosztów, jak

2.4 Populacja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekanem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia. Populacja ta odzwierciedla populację z badań klinicznych, na podstawie których uzyskano dane dotyczące skuteczności terapii.

2.5 Model

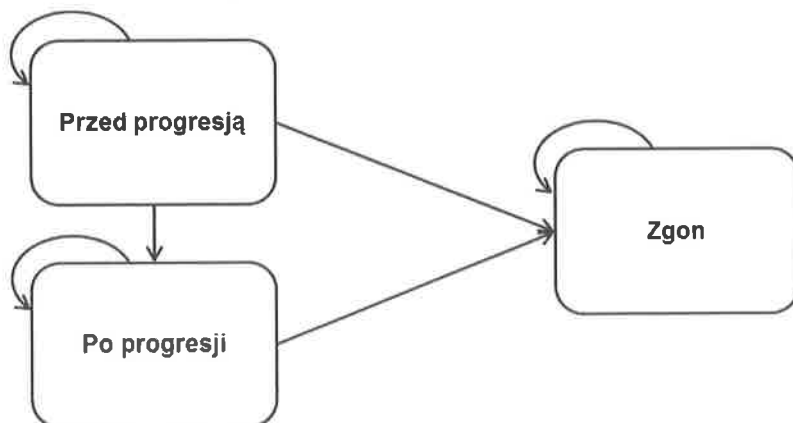
Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu opierającego się na obliczeniach pola pod krzywą przeżycia (ang. *area under curve*, AUC), dostarczonego przez Wnioskodawcę. Model zaimplementowany w programie Microsoft Excel®, na potrzeby niniejszego opracowania został dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących kosztów i zużycia zasobów oraz odpowiednich wartości stóp dyskontowych.

W modelu wyróżniono następujące 3 stany zdrowia:

- przed progresją,
- po progresji,
- zgon.

Możliwe schematy przejść pacjentów w modelu zaprezentowano na Ryc. 1.

Ryc. 1 Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.



Prawdopodobieństwo przejść pacjentów w modelu określone jest na podstawie krzywej PFS (ang. *progression-free survival*, PFS) uzyskanej z badań klinicznych. Chorzy wchodzi do modelu w stanie „przed progresją” i pozostają w nim do czasu progresji lub zgonu. Nie ma możliwości powrotu ze stanu „po progresji” do stanu „przed progresją”. Z każdego stanu można przejść do stanu pochłaniającego „zgon”. Model działa z zastosowaniem jednodniowej długości cyklu, aby zapewnić dokładność oszacowania

i w zakładkach modelu ekonomicznego związanych z oszacowaniem kosztów, przyjęto oszacowania wartości kosztów dla cyklu leczenia preparatem Lonsurf® trwającym 28 dni.

przeżycia, co jest szczególnie istotne w tej populacji ze względu na bardzo złe rokowania pacjentów w tak zaawansowanym stadium choroby.

2.6 Parametry kliniczne

W analizie ekonomicznej wykorzystano parametry kliniczne w oparciu o połączone wyniki badań (ang. *pooled trial data*) preparatu Lonsurf®, tj. badania RECOURSE^{5,6,7} (badanie III fazy) oraz badania Yoshino 2012^{8,9} (badanie II fazy). Uwzględniono wyniki z obu badań w celu wykorzystania maksymalnej ilości danych i zwiększenia wiarygodności oszacowania skuteczności. Oba brane pod uwagę badania to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane próby kliniczne, w których pacjenci otrzymywali triflurydynę/typiracyl w porównaniu z placebo, z równoległym zastosowaniem najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) w obu ramionach. Podobieństwo protokołów obu badań umożliwiło zastosowanie połączonych wyników (por. Analiza kliniczna dołączona do wniosku¹⁰).

W celu oszacowania długoterminowych efektów leczenia (dłuższych niż czas analizy w badaniach klinicznych) przeprowadzono ekstrapolację danych. Najlepsze dopasowanie krzywej do wyników z połączonych badań zostało zidentyfikowane poprzez wizualne porównanie krzywej empirycznej z krzywą dopasowaną, ocenę jakości dopasowania według kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC) oraz ocenę wiarygodności długoterminowych wyników. Im mniejsza wartość parametru AIC, tym dopasowanie krzywej do danych jest lepsze.

W modelu zastosowano stratyfikację krzywych ze względu na leczenie, w związku z czym powstały krzywe dopasowania osobno dla leczonych T/T i BSC.

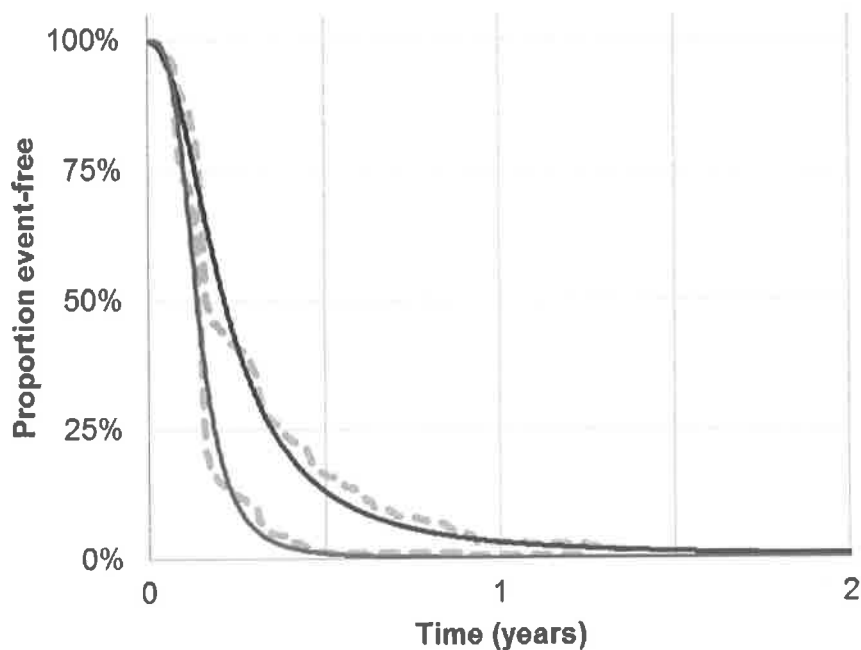
2.6.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Do oszacowania prawdopodobieństwa przejść ze stanu „brak progresji” do stanu „po progresji” wykorzystano ekstrapolację krzywej przeżycia wolnego od progresji (PFS). W modelu przetestowano wiele rodzajów dopasowania, jednak ze względu na kryterium AIC oraz porównanie wizualne jako najlepsze wybrano dopasowanie zgodne ze stratyfikowanym rozkładem log-logistycznym. Szczegółowe wyniki oceny jakości dopasowania zestawiono w Tab. 2, zaś na Ryc. 2 przedstawiono wynik dla najlepszego dopasowania.

Tab. 2 Wyniki kryterium statystycznego AIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS).²³

Rozkład	Kryterium AIC
Stratyfikowany log-logistyczny	9,331
Stratyfikowany gamma	9,352
Stratyfikowany log-normalny	9,356
Log-logistyczny	9,385
Uogólniony gamma	9,403
Log-normalny	9,407
Stratyfikowany Weibulla	9,589
Weibulla	9,607
Stratyfikowany Gompertza	9,754
Gompertza	9,759
Wykładniczy	9,773
<i>Extreme value</i>	9,855
Stratyfikowany <i>extreme value</i>	9,857

Ryc. 2 Wybrane krzywe dopasowania PFS zgodne ze stratyfikowanym rozkładem log-logistycznym.²³



- Kaplan-Meier (T/T - PFS)
- ... Kaplan-Meier (BSC - PFS)
- Stratified Log-logistic (T/T - PFS)
- Stratified Log-logistic (BSC - PFS)

2.6.2 Przeżycie całkowite (OS)

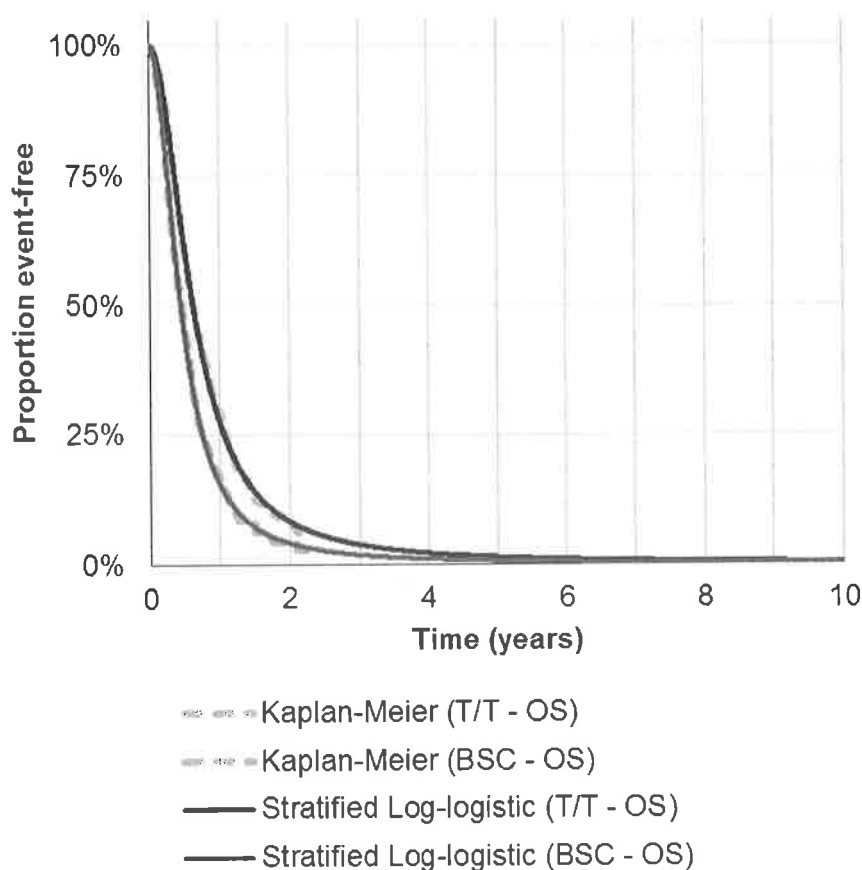
Do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano ekstrapolację krzywej przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). W modelu zastosowano wyniki badania II fazy oraz zaktualizowane wyniki przeżycia całkowitego z badania III fazy (zakładka „Controls”, parametr: „Updated OS”).

Zgodnie z kryterium AIC najlepsze dopasowanie osiągnięto dla rozkładów log-logistycznych (bez stratyfikacji i stratyfikowany, por. Tab. 3). Z uwagi na fakt, że dla rozkładu stratyfikowanego osiągnięto lepsze dopasowanie wizualne, a różnica pomiędzy stratyfikowanym i bez stratyfikacji według kryterium AIC jest niewielka, zdecydowano się wykorzystać w modelu dopasowanie w postaci rozkładu log-logistycznego stratyfikowanego, tak jak to miało miejsce w przypadku analizy PFS. Szczegółowe wyniki oceny jakości dopasowania zestawiono w Tab. 3, zaś na Ryc. 3 przedstawiono wynik dla najlepszego dopasowania.

Tab. 3 Wyniki kryterium statystycznego AIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS).²³

Rozkład	Kryterium AIC
Log-logistyczny	10,896
Stratyfikowany log-logistyczny	10,898
Uogólniony gamma	10,899
Stratyfikowany uogólniony gamma	10,901
Log-normalny	10,903
Stratyfikowany log-normalny	10,905
Weibulla	10,957
Stratyfikowany Weibulla	10,958
Gompertza	11,040
Stratyfikowany Gompertza	11,041
Stratyfikowany <i>extreme value</i>	11,060
<i>Extreme value</i>	11,063
Wykładniczy	11,079

Ryc. 3 Wybrane krzywe dopasowania dla OS zgodne ze stratyfikowanym rozkładem log-logistycznym.²³



2.6.3 Czas do zakończenia leczenia (TTD)

W żadnym z opisywanych badań II i III fazy nie wskazano jednoznacznie czasu do zakończenia leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD). Zgodnie z sugestią

komisji ERG (ang. *Evidence Review Group*), oceniającej wnioski w agencji NICE, autorzy modelu wprowadzili możliwość oszacowania krzywej związanej z przebiegiem czasu leczenia. Na podstawie wyników badań klinicznych II i III fazy można uzyskać dane o momencie rozpoczęcia i zakończenia leczenia i na tej podstawie przeprowadzić oszacowanie. Należy jednak uwzględnić dodatkowe założenia:

- wszyscy pacjenci doświadczają zakończenia leczenia z powodu wystąpienia zdarzenia (brak uwzględnienia wyników cenzurowanych),
- TTD jest liczone jako różnica pomiędzy czasem zakończenia i rozpoczęcia leczenia.

W celu uzyskania dopasowania do oszacowanej krzywej TTD wykorzystano stratyfikowany rozkład uogólniony gamma, wybrany na podstawie oceny jakości dopasowania według kryterium informacyjnego AIC (Tab. 4). Przebieg krzywej zaprezentowano na Ryc. 4.

Tab. 4 Wyniki kryterium statystycznego AIC dla ekstrapolowanych krzywych czasu do zakończenia leczenia (TTD).²³

Rozkład	Kryterium AIC
Stratyfikowany uogólniony gamma	10040,75
Uogólniony gamma	10056,67
Stratyfikowany log-logistyczny	10062,89
Stratyfikowany log-normalny	10063,83
Log-logistyczny	10079,76
Log-normalny	10083,59

Ponadto przyjęto następujące założenia:

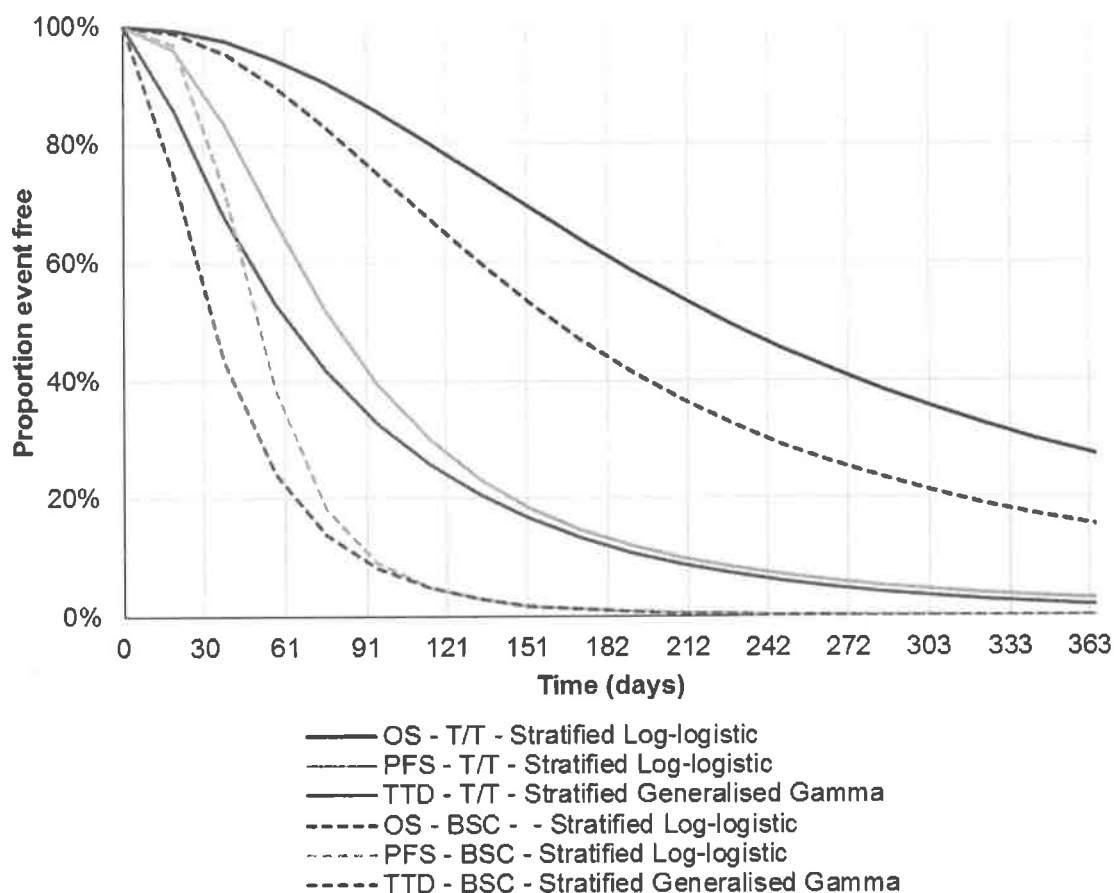
- jeśli wartość z krzywej TTD jest większa od wartości z krzywej PFS, brana pod uwagę jest wartość z krzywej PFS;
- krzywa nie jest stosowana do pacjentów leczonych wyłącznie BSC;
- przyjęto cykl leczenia równy 28 dni;
- koszty monitorowania i wartości użyteczności są zależne od statusu progresji, a nie obecności na leczeniu zgodnie z przebiegiem krzywej.

2.7 Koszty

Koszty analizowane w modelu ekonomicznym podzielono na następujące kategorie:

- koszty leczenia T/T,
- koszty leczenia BSC,
- koszty hospitalizacji,
- koszty przetoczenia krwi,
- koszty terminalne,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Ryc. 4 Krzywe dopasowania TTD zgodne ze stratyfikowanym rozkładem uogólnionym gamma na tle krzywych dopasowania PFS i OS.²³



Do oszacowania wielkości poszczególnych kosztów wykorzystywano Zarządzenia Prezesa NFZ (Zarządzenie Nr 14/2017¹¹ (programy lekowe), Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ¹² (ambulatoryjna opieka specjalistyczna), Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ¹³, Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ¹⁴ (leczenie szpitalne), Zarządzenie Nr 116/2016/DSOZ¹⁵ (opieka paliatywna)), Rozporządzenie MZ²⁷, Obwieszczenie MZ aktualne na dzień 1 marca 2017 r.,¹⁶ dane NFZ o wielkości refundacji za okres styczeń – listopad 2016 r.¹⁷ oraz dane ze statystyk grup JGP¹⁸. Ponadto do oszacowania zużycia zasobów wykorzystano wyniki ankiety skierowanej do trzech ekspertów klinicznych (por. Aneks 7.4).¹⁹

2.7.1 Koszty leczenia T/T

W ramach kosztów leczenia triflurydyną/typiracylem (T/T) uwzględniono koszty nabycia leku oraz koszty związane z wnioskowanym programem lekowym.

2.7.1.1 Koszty nabycia T/T

2.7.1.1.1 Cena i dawkowanie triflurydyny/typiracylu

Zleceniodawca ubiega się o finansowanie preparatu Lonsurf[®] w ramach nowego programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita

grubego (ICD-10 C18 – C20)” (projekt programu lekowego zamieszczono w Aneksie 7.3) i w ramach nowej grupy limitowej.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 4 rodzaje opakowań preparatu Lonsurf®:

- Lonsurf® 15 mg x 20 tabletek powlekanych,
- Lonsurf® 15 mg x 60 tabletek powlekanych,
- Lonsurf® 20 mg x 20 tabletek powlekanych,
- Lonsurf® 20 mg x 60 tabletek powlekanych.

Wnioskowana cena zbytu netto poszczególnych opakowań preparatu Lonsurf® wynosi: [redacted] odpowiednio dla wymienionych w kolejności opakowań powyżej. Oszacowanie kosztu 1 mg leku przedstawiono w Tab. 6.

[redacted]

[redacted] Szczegółowe oszacowania cen zamieszczono w Tab. 6.

Zgodnie z opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) sposobem dawkowania, zalecana dawka początkowa preparatu Lonsurf® u dorosłych to 35 mg/m²pc./dawkę podawana doustnie 2 x na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia.²⁰

Dawkowanie preparatu Lonsurf® oblicza się na podstawie powierzchni ciała (pc.) pacjenta (Tab. 5).²⁰ Łącznie w cyklu (28 dni) pacjent zażywa lek przez 10 dni.

Tab. 5 Dawka początkowa obliczana na podstawie powierzchni ciała pacjenta.²⁰

Powierzchnia ciała (m ² pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Całkowita dawka dobową (mg)	Liczba tabletek na dawkę	
			15 mg	20 mg
<1,07	35	70	1	1
1,07 – 1,22	40	80	0	2
1,23 – 1,37	45	90	3	0
1,38 – 1,52	50	100	2	1
1,53 – 1,68	55	110	1	2
1,69 – 1,83	60	120	0	3
1,84 – 1,98	65	130	3	1
1,99 – 2,14	70	140	2	2
2,15 – 2,29	75	150	1	3
≥2,30	80	160	0	4

pc.: powierzchnia ciała

Tab. 6 Koszt opakowań trifluorydyny/typiracylu (bez i z uwzględnieniem mechanizmu RSS) na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę.

2.7.1.1.2 Rozkład powierzchni ciała

Dawkowanie triflurydyny/typiracylu jest obliczane na podstawie powierzchni ciała pacjenta (ang. *body surface area*, BSA), dlatego też w modelu wymagana jest estymacja rozkładu powierzchni ciała pacjentów z zaawansowanym nowotworem jelita grubego.

W analizie podstawowej przyjęto estymację rozkładu powierzchni ciała bazując na wynikach pacjentów z badania RECOURSE^{5,6,7} (średnia powierzchnia ciała wynosiła \blacksquare m²) z zastosowaniem korekty opartej o dane dotyczące średniej powierzchni ciała uwzględniane w rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących cetuksymabu i panitumumabu w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego (Rekomendacja nr 58/2011²¹ oraz nr 59/2011²² Prezesa AOTM z dnia 8 sierpnia 2011). W przytoczonych rekomendacjach przyjęto, iż średnia powierzchnia ciała pacjenta to 1,73 m². Zgodnie z rekomendacją autorów modelu NICE zdecydowano, iż w ramach niniejszej analizy podstawowej wyniki z badania RECOURSE zostaną poddane korekcie wynikającej z różnicy średnich powierzchni ciała pomiędzy badaniem a rekomendacjami Prezesa AOTMiT (korekta: $\blacksquare = \blacksquare - 1,73$). Uwzględnienie korekty ma na celu zwiększenie wiarygodności oszacowania rozkładu powierzchni ciała pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w realiach polskich. W przytoczonych rekomendacjach średnia wartość powierzchni ciała dotyczyła populacji leczonej w ramach III linii leczenia, a z kolei triflurydyna/typiracyl, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, stosowana będzie w kolejnej linii leczenia, po terapii z wykorzystaniem cetuksymabu lub panitumumabu. Wśród pacjentów z rakiem jelita grubego wraz z postępem choroby następuje spadek masy ciała, a co za tym idzie także zmniejszenie powierzchni ciała. Uzasadnione jest więc założenie, iż pacjenci leczeni w ramach programu lekowego T/T charakteryzować się będą powierzchnią ciała nie większą niż pacjenci leczeni cetuksymabem i panitumumabem. Mając na uwadze powyższe, przy obliczeniach dotyczących zużycia T/T z zastosowaniem rozkładu powierzchni ciała z badania RECOURSE, do danych pojedynczych pacjentów wprowadzono korektę o \blacksquare tak, aby średnia powierzchnia ciała pacjentów wynosiła 1,73 m².

W analizie wrażliwości przetestowano wpływ innego wariantu estymacji rozkładu powierzchni ciała na końcowe wyniki analizy (por. Rozdz. 2.11).

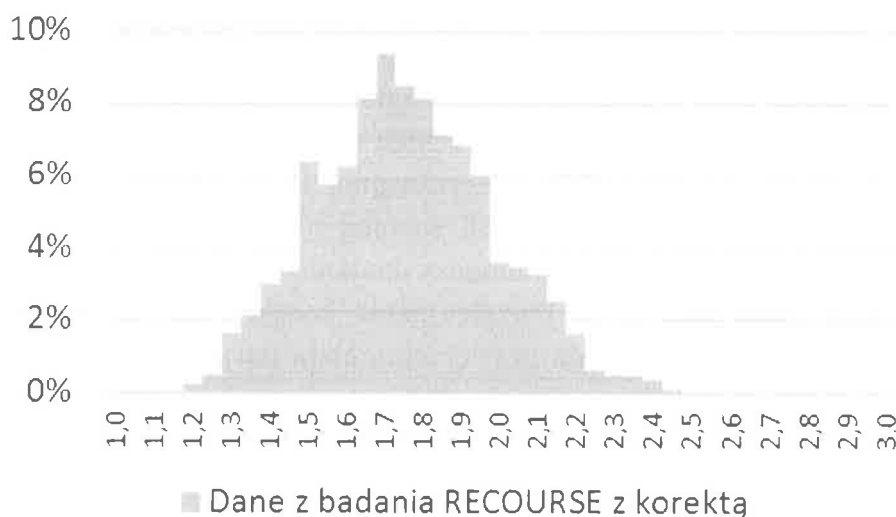
Tab. 7 Estymacja rozkładu powierzchni ciała na podstawie skorygowanych danych z badania III fazy (RECOURSE).²³

Powierzchnia ciała (m ² pc.)	Rozkład powierzchni ciała (skorygowane dane z badania RECOURSE)
<1,07	0,00%
1,07 – 1,22	0,25%
1,23 – 1,37	4,63%
1,38 – 1,52	13,13%
1,53 – 1,68	22,88%
1,69 – 1,83	25,13%
1,84 – 1,98	19,38%

Powierzchnia ciała (m ² pc.)	Rozkład powierzchni ciała (skorygowane dane z badania RECOURSE)
1,99 – 2,14	9,25%
2,15 – 2,29	4,13%
≥2,30	1,25%

pc.: powierzchnia ciała

Ryc. 5 Rozkład powierzchni ciała na podstawie danych z badania RECOURSE z korektą.²³



2.7.1.1.3 Zmniejszenie dawki

W badaniach klinicznych (łącznie dane z badań II i III fazy) obserwowano zmniejszanie dawki w następujących po sobie cyklach leczenia.^{23,24} Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem dawki zaimplementowano w modelu ekonomicznym (Tab. 8).

Tab. 8 Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem dawki po kolejnych cyklach leczenia na podstawie łącznych danych z badań II i III fazy.^{23,24}

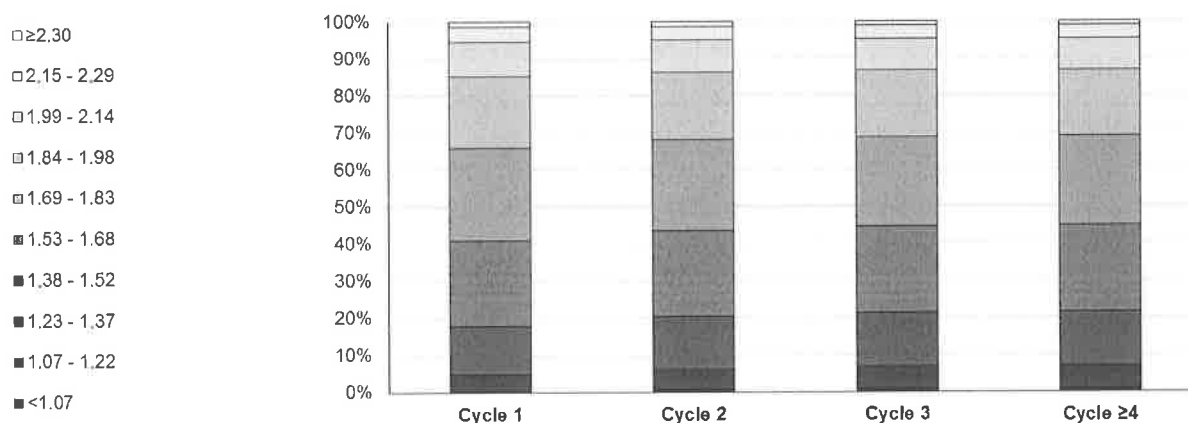
Parametr	Wartość odsetka
Zmniejszenie dawki po 1. cyklu	10,7%
Zmniejszenie dawki po 2. cyklu	4,5%
Zmniejszenie dawki po 3. cyklu	0,9%

Przyjęto, że w pierwszym cyklu dawkowanie zgodne jest z rozkładem powierzchni ciała. W 2. cyklu 10,7% chorych z każdej grupy dawkowania przeniesione jest do niższej grupy. Proces ten jest powtarzany w 3. i 4. cyklu (4,5% i 0,9% chorych), a następnie założono, że pacjenci pozostają na ustalonej dawce do czasu zakończenia leczenia. Proporcje pacjentów przyjmujących kolejną wartość dawki zestawiono w Tab. 9. Dla pierwszego cyklu powielono rozkład zgodny z zamieszczonym w Tab. 7.

Tab. 9 Proporcje pacjentów otrzymujących poszczególne wielkości dawki zgodnie z rozkładem powierzchni ciała.²³

Dawka (mg; 2x na dobę)	Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	Cykl 4+
35	0,00%	0,03%	0,06%	0,07%
40	0,25%	0,72%	0,93%	0,98%
45	4,63%	5,53%	5,92%	6,00%
50	13,13%	14,17%	14,57%	14,64%
55	22,88%	23,12%	23,18%	23,19%
60	25,13%	24,51%	24,23%	24,18%
65	19,38%	18,29%	17,87%	17,78%
70	9,25%	8,70%	8,48%	8,44%
75	4,13%	3,82%	3,70%	3,67%
80	1,25%	1,12%	1,07%	1,06%

Ryc. 6 Proporcje pacjentów otrzymujących triflurydynę/typiracyl zgodnie z przedziałem powierzchni ciała.²³



2.7.1.2 Koszty leczenia w PL T/T

Zleceniodawca ubiega się o finansowanie preparatu Lonsurf® w ramach nowego programu lekowego (PL) „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)” (projekt programu lekowego zamieszczono w Aneksie 7.3).

W oszacowaniu kosztu leczenia w PL brano pod uwagę koszty związane z odbywaniem porad ambulatoryjnych oraz koszty kwalifikacji i diagnostyki w PL. W Tab. 10 zestawiono podsumowanie kosztów leczenia w PL w przeliczeniu na cykl terapii.

Tab. 10 Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia we wnioskowanym programie lekowym dla triflurydyny/typiracylu.

Rodzaj kosztu	Koszt na cykl [zł]
Porady w programie lekowym (Tab. 11)	104,00
Kwalifikacja i diagnostyka w programie lekowym (Tab. 14)	248,88

2.7.1.2.1 Koszty porad w PL

Założono, że choremu udzielane są porady ambulatoryjne w ramach programu w liczbie wynikającej z harmonogramu badań w programie lekowym, tj. 1 porada na cykl (13 porad w roku: 365 dni/28 dni cyklu). Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przedstawiono w Tab. 11. W Tab. 12 podsumowano roczny koszt porad ambulatoryjnych w PL.

Tab. 11 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 14/2017/DGL.¹¹

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt (zł)*
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00

* 1 punkt = 52 zł

Tab. 12 Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL triflurydyny/typiracylu.

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL/rok	13
Koszt porady w PL (Tab. 11)	104,00 zł
Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL triflurydyny/typiracylu	1 352,00 zł

2.7.1.2.2 Kwalifikacja i diagnostyka w PL

Koszt diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym dla triflurydyny/typiracylu nie jest obecnie wyceniony. Z tego względu wykonano wycenę diagnostyki w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ).¹²

Harmonogram programu lekowego przyjęto na podstawie treści programu uzgodnionej z Ministrem Zdrowia (Aneks 7.3). Do wymienionych w harmonogramie badań dopasowano świadczenia udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Tab. 13). Założono, że badania wykonywane w tym samym tygodniu byłyby rozliczane razem.

Tab. 13 Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 62/2016/DSOZ) dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego triflurydyny/typiracylu.¹²

	Sposób finansowania
Badania przy kwalifikacji do leczenia	
1) morfologia krwi z rozmazem	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
2) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
3) oznaczenie stężenia kreatyniny	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT)	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
6) badanie ogólne moczu	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
7) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych	Świadczenie kosztochłonne
8) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy	Grupy W, lista: W2 Badania dodatkowe - grupa 1;
Monitorowanie leczenia	
1) morfologia krwi z rozmazem	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
2) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
3) oznaczenie stężenia kreatyniny	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT)	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
6) badanie ogólne moczu	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
7) co 8 tygodni lub w razie podejrzenia progresji choroby wykonanie odpowiednich badań obrazowych	Świadczenie kosztochłonne + Grupy W, lista: W2 Badania dodatkowe - grupa 1;

W ramach kwalifikacji i monitorowania leczenia znajdują się badania z listy podstawowej W1 (6 badań z 8), badanie RTG z listy W2 (wykonywane, jeśli nie została wykonana tomografia komputerowa) oraz tomografia komputerowa jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych (w przypadku monitorowania leczenia w PL RTG i tomografię komputerową określono jako badania obrazowe). Ponieważ brak jest wiarygodnych danych o odsetku pacjentów, u których nie zostanie wykonana tomografia, a tym samym będą musieli mieć rozliczone świadczenie z listy W2 (RTG), założono że oszacowane zostaną dwa warianty kosztów:

- świadczenie z listy W12 – wariant MAX,
- świadczenie z listy W13 (przy założeniu, że 20% chorych będzie miało wykonaną tomografię komputerową, a 80% RTG) – wariant MIN,

a następnie wynik ryczałtu rocznego za diagnostykę zostanie uśredniony (por. Tab. 14). W Tab. 14 podsumowano oszacowanie średniego kosztu diagnostyki w programie w przeliczeniu na cykl leczenia.

Tab. 14 Podsumowanie średniego kosztu kwalifikacji i monitorowania w PL w przeliczeniu na cykl na podstawie Zarządzenia 62/2016/DSOZ.¹²

Badania	Świadczenie wariant MAX	Koszt MAX [zł]	Świadczenie wariant MIN	Koszt MIN [zł]
Badania przy kwalifikacji				
1. Badania przy kwalifikacji	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tab. 15) Świadczenie kosztochłonne (Tab. 16)	■	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (Tab. 15) Świadczenie kosztochłonne (Tab. 16)	■
2. Monitorowanie leczenia				
Koszt w każdym cyklu (13 rocznie)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tab. 15)	■	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (Tab. 15)	■
Koszt w co drugim cyklu (6,5 rocznie)	Świadczenie kosztochłonne (Tab. 16)	■	Świadczenie kosztochłonne (Tab. 16)	■
Roczny całkowity koszt diagnostyki [zł]		■		■
Średni roczny całkowity koszt diagnostyki [zł]				■
Średni koszt na cykl [zł]				■

Tab. 15 Koszt świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej zgodnie z Zarządzeniem 62/2016/DSOZ.¹²

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	67,83
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	125,97

* 1 punkt = 9,69 zł (patrz Tab. 75: Wycena punktu w poradni onkologicznej)

Tomografia komputerowa (TK) rozliczana jest jako świadczenie kosztochłonne. Zgodnie z opisem w PL pacjent będzie miał wykonaną tomografię komputerową przy kwalifikacji do leczenia oraz co 8 tygodni w ramach monitorowania (co drugi cykl). Koszt świadczenia oszacowano w oparciu o wyceny punktowe świadczeń TK (Tab. 16). Założono, że 50% pacjentów skorzysta ze świadczeń „badanie innej okolicy anatomicznej” (średnia z wyceny punktowej w zależności od zastosowania wzmocnienia kontrastowego), a pozostałe 50% ze świadczenia „badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych” (średnia z wyceny punktowej w zależności od zastosowania wzmocnienia kontrastowego). Średni ważony koszt za świadczenie kosztochłonne TK zamieszczono w Tab. 16.

Tab. 16 Koszt tomografii komputerowej.¹²

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*	Udział [%]
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	30	263,70	50%
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	40	351,60	
5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	45	395,55	
Średni koszt [zł]			336,95	
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	45	395,55	50%
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	60	527,40	
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	65	571,35	
Średni koszt [zł]			498,10	
Średni ważony koszt TK [zł]			417,53	

* 1 punkt = 8,79 zł (patrz Tab. 76: Wycena punktu dla tomografii komputerowej)

2.7.2 Koszty leczenia BSC

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w ramach oszacowania kosztów leczenia najlepszą dostępną terapią (ang. *best supportive care*, BSC) powinny być uwzględnione (Tab. 17):

- koszty porad specjalistycznych (uwzględnione badania laboratoryjne),
- koszty związane z przeprowadzaniem badań obrazowych (TK, RTG, scyntygrafia),
- koszty paliatywnej chemioterapii,
- koszty inne (w tym leczenie przeciwbólowe, opieka stomijna, radioterapia paliatywna przerzutów do kości, radioterapia stereotaktyczna, *cyber knife*, punkcja płynu z otrzewnej lub opłucnej, pleurodeza, termoablacja).

W analizie założono, iż pacjenci leczeni w programie lekowym T/T będą również przyjmować BSC. W ramach kosztów leczenia BSC w tej grupie pacjentów uwzględniono jedynie opisane powyżej koszty inne. Koszty porad specjalistycznych i badań obrazowych uwzględniane są w ramach kosztów leczenia w programie lekowym. Przyjęto także, iż pacjenci leczeni w ramach programu lekowego nie będą stosować paliatywnej chemioterapii. W związku z tym koszty porad specjalistycznych, badań obrazowych oraz paliatywnej chemioterapii uwzględniane są tylko u chorych leczonych wyłącznie BSC.

Tab. 17 Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia BSC.

Parametr	Koszt z p. NFZ na cykl [zł]	Koszt z p. wspólnej na cykl [zł]
Koszt porady specjalistycznej	67,83	67,83
częstość porad specjalistycznych na cykl	0,72	0,72
Koszty badań obrazowych	196,24	196,24
Koszty paliatywnej chemioterapii	47,01	47,01
Koszty inne	434,67	438,00
Łączny koszt (pacjenci leczeni wyłącznie BSC)/cykl	726,76	730,09
Łączny koszt (pacjenci leczeni w PL T/T)/cykl	434,67	438,00

2.7.2.1 Koszty porad specjalistycznych (badania laboratoryjne)

Zgodnie z wynikami ankiety wśród ekspertów klinicznych pacjent leczony w ramach BSC odbywa średnio 9,3 wizyt w ciągu roku, co daje częstotliwość w przeliczeniu na cykl leczenia równą 0,72 (por. Aneks 7.4).¹⁹

Na podstawie wyników ankiety ustalono rodzaj badań odbywanych w ramach porad specjalistycznych i dopasowano świadczenia udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Tab. 18). Na tej podstawie przyjęto rozliczanie wizyt jako świadczenia specjalistyczne 2-go typu. Koszt pojedynczej porady wynosi 67,83 zł (Tab. 15).

Tab. 18 Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 62/2016/DSOZ) dla badań w ramach monitorowania w BSC.¹²

	Sposób finansowania
Badania laboratoryjne	
1) morfologia krwi z rozmazem	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
2) OB	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
3) CEA	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
4) układ krzepnięcia (PT, APTT)	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT)	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
7) ALP	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
8) GGTP	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
9) LDH	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa
10) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej	Grupy W, lista: W1 Lista podstawowa

2.7.2.2 Koszty badań obrazowych

Oprócz badań laboratoryjnych w ramach monitorowania leczenia wykonywane są także badania obrazowe (TK, RTG, scyntygrafia kości). Podsumowanie łącznych kosztów badań w przeliczeniu na cykl zestawiono w Tab. 19.

Tab. 19 Koszty badań obrazowych.

Parametr	Źródło	Wartość
Koszty tomografii komputerowej	Tab. 21	191,25 zł
Koszty RTG	Tab. 22	3,42 zł
Koszty scyntygrafii	Tab. 24	1,57 zł
Łączny koszt/cykl		196,24 zł

Tomografia komputerowa rozliczana jest jako świadczenie kosztochłonne, na podstawie wyceny zgodnej z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Tab. 20).¹² W ankiecie eksperci kliniczni wskazali na trzy rodzaje wykonywania TK (TK głowy, TK innej okolicy anatomicznej wykonywane oddzielnie, TK innych okolic anatomicznych – co najmniej dwie okolice w ramach jednego badania), określając przy tym odsetek pacjentów, których dany rodzaj dotyczy oraz częstość w roku (została następnie przeliczona na częstość w cyklu) (por. Aneks 7.4).¹⁹ Podsumowanie oszacowania kosztów wykonywania TK zestawiono w Tab. 21.

Tab. 20 Średnie koszty poszczególnych rodzajów tomografii komputerowej.¹²

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	18	158,22

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	25	219,75
5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	30	263,70
5.03.00.0000098	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	35	307,65
Średni koszt [zł]			237,33
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	30	263,70
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	40	351,60
5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	45	395,55
Średni koszt [zł]			336,95
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	45	395,55
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	60	527,40
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	65	571,35
Średni koszt [zł]			498,10

* 1 punkt = 8,79 zł (patrz Tab. 76: Wycena punktu dla tomografii komputerowej)

Tab. 21 Oszacowanie kosztów badań tomografii komputerowej.

Parametr		Odsetek pacjentów	Częstość na cykl	Koszt [zł]
TK głowy		10%	0,08	237,33 zł
TK innej okolicy anatomicznej (jama brzuszna, klatka piersiowa, itd. - wykonywane oddzielnie)	TK: tylko brzuch i miednica	73%	0,41	336,95 zł
	TK: tylko klatka piersiowa	40%	0,18	336,95 zł
TK innych okolic anatomicznych (jama brzuszna, klatka piersiowa, itd. - co najmniej dwie okolice w ramach jednego badania)	TK: brzuch, miednica, klatka piersiowa	50%	0,26	498,10 zł
Sumaryczny koszt/cykl				191,25 zł

Badanie RTG znajduje się na liście W2 świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej, zatem świadczenie to rozliczane jest jako świadczenia specjalistyczne

2-go typu. Koszt badania wynosi zatem 67,83 zł (Tab. 15). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych badanie RTG wykonywane jest średnio u 18% chorych z częstością 0,28 na cykl (3,67/rok). Podsumowanie kosztu RTG zestawiono w Tab. 22.

Tab. 22 Oszacowanie kosztu badań RTG.

Parametr	Źródło	Wartość
Koszt pojedynczego badania	Tab. 15	67,83 zł
Częstość badań/cykl	Opinia ekspertów	0,28
Odsetek pacjentów, u których wykonywane jest badanie	Opinia ekspertów	18%
Łączny koszt RTG/cykl		3,42 zł

Badanie scyntygrafii układu kostnego, podobnie jak TK, rozliczane jest jako świadczenie kosztochłonne, na podstawie wyceny zgodnej z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Tab. 23).¹² W ankiecie eksperci wskazali, że scyntygrafia wykonywana jest u 5% pacjentów z częstością 1/rok (0,08 w przeliczeniu na cykl) (por. Aneks 7.4).¹⁹ Podsumowanie oszacowania kosztów wykonywania scyntygrafii zestawiono w Tab. 24.

Tab. 23 Koszt scyntygrafii układu kostnego.¹²

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42	393,54

* 1 punkt =9,37 zł (patrz Tab. 77: Wycena punktu dla badania medycyny nuklearnej)

Tab. 24 Oszacowanie kosztu badań scyntygrafii układu kostnego.

Parametr	Źródło	Wartość
Koszt pojedynczego badania	Tab. 13	393,54 zł
Częstość badań/cykl	Opinia ekspertów	0,08
Odsetek pacjentów, u których wykonywane jest badanie	Opinia ekspertów	5%
Łączny koszt scyntygrafii/cykl		1,57 zł

2.7.2.3 Koszty paliatywnej chemioterapii

Zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów średnio u 14% chorych będzie zastosowana paliatywna chemioterapia (por. Aneks 7.4). Eksperti wskazywali, że może składać się z monoterapii kapecytabiną lub leczenia skojarzonego mitomycyną oraz kapecytabiną.¹⁹ Na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 marca 2017 r. oraz danych refundacyjnych za okres styczeń – listopad 2016 oszacowano średni koszt zastosowania obu rodzajów terapii (koszt w przeliczeniu na cykl 28-dniowy, Tab. 25).^{16,17} Kiedy eksperci wskazywali możliwość zastosowania obu rodzajów terapii przyjęto założenie, że połowa leczonych pacjentów będzie miała zastosowaną kapecytabinę w monoterapii oraz połowa leczenie skojarzone (Tab. 26).

Tab. 25 Oszacowanie kosztu paliatywnej chemioterapii.¹⁹

Parametr	Źródło	Wartość
Odsetek pacjentów, u których stosuje się paliatywną chemioterapię	Opinia ekspertów	14%
Średni koszt terapii/cykl (28 dni) wg wskazań ekspertów	Tab. 26	335,77 zł
Średni koszt stosowania paliatywnej chemioterapii		47,01 zł

Tab. 26 Koszty rodzajów paliatywnej chemioterapii wskazywanych przez ekspertów.¹⁹

Parametr	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3
Rodzaj terapii*	50% kapecytabina w monoterapii; 50% mitomycyna C + kapecytabina	100% kapecytabina w monoterapii;	50% kapecytabina w monoterapii; 50% mitomycyna C + kapecytabina
Koszt terapii/cykl	328,56 zł	350,20 zł	328,56 zł
Średni koszt/cykl	335,77 zł		

* Założenie autorów analizy o odsetkach zastosowania poszczególnych rodzajów terapii.

2.7.2.3.1 Koszt kapecytabiny w monoterapii

Zgodnie z ChPL kapecytabiny dawkowanie w monoterapii określone jest jako 1250 mg/m² pc. podawane 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni, a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.²⁵ Na potrzeby oszacowania kosztu przyjęto średnią wartość powierzchni ciała na podstawie danych uwzględnianych w rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących cetuksymabu i panitumumabu w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego (Rekomendacja nr 58/2011²¹ oraz nr 59/2011²² Prezesa AOTM z dnia 8 sierpnia 2011). W przytoczonych rekomendacjach przyjęto, iż średnia powierzchnia ciała pacjenta to 1,73 m².

Tab. 27 Oszacowanie kosztu stosowania kapecytabiny w monoterapii.

Parametr	Wartość
Koszt za mg (Tab. 28) [zł]	0,008652 zł
Całkowita dawka dobowe [mg]	2500 mg
Średnia BSA [m ²]	1,73 m ²
Czas stosowania [dni]	14 dni
Koszt 21-dniowego cyklu leczenia [zł]	523,85 zł
Koszt leczenia na rok (dokładnie na 6 miesięcy zgodnie z ChPL)	4 552,54 zł
Koszt leczenia na cykl (28 dni)	350,20 zł

Tab. 28 Koszt za mg kapecytabiny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	5055565707531	79,27	0	11,0%	0,008808	0,008808
Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	5055565707548	528,44	0	36,0%	0,008807	0,008807
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	5055565709153	158,53	0	1,0%	0,008807	0,008807
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	5909991003456	79,27	0	0,1%	0,008808	0,008808
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	5909991003463	528,44	0	0,4%	0,008807	0,008807
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	5909991004699	528,44	0	6,6%	0,008807	0,008807
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	5909991004736	79,27	0	2,2%	0,008808	0,008808
Ecansya, tabl. powł., 150 mg	5909991011079	79,27	0	0,7%	0,008808	0,008808
Ecansya, tabl. powł., 300 mg	5909991011147	158,53	0	0,0%	0,008807	0,008807
Ecansya, tabl. powł., 500 mg	5909991011239	528,44	0	3,5%	0,008807	0,008807
Symlođa, tabl. powł., 150 mg	5909991000448	79,27	0	0,9%	0,008808	0,008808
Vopecidex, tabl. powł., 150 mg	5909991034047	62,32	0	1,5%	0,006924	0,006924
Vopecidex, tabl. powł., 500 mg	5909991034139	340,15	0	4,1%	0,005669	0,005669
Xeloda, tabl. powł., 150 mg	5909990893416	79,27	0	6,5%	0,008808	0,008808
Xeloda, tabl. powł., 500 mg	5909990893515	528,44	0	25,5%	0,008807	0,008807
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]					0,008652	0,008652

* Udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016.

Tab. 29 Koszt za mg mitomycyny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Mitomycin Accord, 10 mg	5909991273996	38,56	0	0,0%	3,856000	3,856000
Mitomycin Accord, 20 mg	5909991274016	77,11	0	0,0%	3,855500	3,855500
Mitomycin C Kyowa, 10 mg	5909990098118	38,56	0	38,7%	3,856000	3,856000
Mitomycin C Kyowa, 20 mg	5909990098217	77,11	0	61,3%	3,855500	3,855500
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]					3,855694	3,855694

* Udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016.

2.7.2.3.2 Koszt leczenia skojarzonego kapecytabiną oraz mitomycyną

Zgodnie z opisem dawkowania leczenia skojarzonego kapecytabiną oraz mitomycyną w publikacji Zygulska 2015²⁶:

- kapecytabina jest stosowana w dawce 1000 mg/m² pc. podawanej 2 razy na dobę (odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2000 mg/m² pc.) przez 14 dni, a następnie 7-dniowa przerwa;
- mitomycyna jest stosowana w dawce 6 mg/m² pc. podawana w 1. dniu cyklu.

Cykl leczenia skojarzonego trwa 21 dni i zgodnie z ChPL kapecytabiny całkowity czas trwania leczenia wynosi 6 miesięcy.²⁵ Na potrzeby oszacowania kosztu przyjęto średnią wartość powierzchni ciała na podstawie danych uwzględnianych w rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących cetuksymabu i panitumumabu w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego (Rekomendacja nr 58/2011²¹ oraz nr 59/2011²² Prezesa AOTMiT z dnia 8 sierpnia 2011). W przytoczonych rekomendacjach przyjęto, iż średnia powierzchnia ciała pacjenta to 1,73 m².

Tab. 30 Oszacowanie kosztu stosowania leczenia skojarzonego kapecytabiną oraz mitomycyną.

Parametr	Wartość
Koszt za mg kapecytabiny (Tab. 26) [zł]	0,008652 zł
Koszt za mg mitomycyny (Tab. 29) [zł]	3,855694 zł
Całkowita dawka dobową kapecytabiny [mg]	2000 mg
Całkowita dawka dobową mitomycyny [mg]	6 mg
Średnia BSA [m ²]	1,73 m ²
Czas stosowania kapecytabiny [dni]	14 dni
Czas stosowania mitomycyny [dni]	1 dzień
Koszt 21-dniowego cyklu leczenia [zł]	459,10 zł
Koszt leczenia na rok (dokładnie na 6 miesięcy zgodnie z ChPL)	3 989,84 zł
Koszt leczenia na cykl (28 dni)	306,91 zł

2.7.2.4 Koszty inne

2.7.2.4.1 Koszty leczenia przeciwbólowego

W ramach ankiety eksperci kliniczni zaproponowali schematy terapii stosowane w ramach leczenia przeciwbólowego oraz odsetek pacjentów, u których będzie ono zastosowane (średnio u 98% chorych, por. Aneks 7.4).¹⁹ W poniższych tabelach oszacowano koszty schematów terapii wg każdego z ekspertów (Tab. 34, Tab. 35, Tab. 36). W Tab. 32 zestawiono podsumowanie oszacowania tych kosztów i obliczony średni koszt leczenia przeciwbólowego, zaś w Tab. 31 zaprezentowano ostateczny koszt z uwzględnieniem odsetka pacjentów.

Tab. 31 Oszacowanie kosztu stosowania leczenia przeciwbólowego.

Parametr	Wartość	
Odsetek pacjentów, u których jest stosowane leczenie przeciwbólowe	98%	
Średni oszacowany z ankiety ekspertów koszt terapii/cykl (28 dni) z p. NFZ/wspólnej	p. NFZ: 145,50 zł	p. wspólna: 148,90 zł
Średni koszt terapii/cykl (28 dni) z p. NFZ/wspólnej	p. NFZ: 142,59 zł	p. wspólna: 145,92 zł

Tab. 32 Oszacowanie kosztów terapii w ramach leczenia przeciwbólowego na podstawie opinii ekspertów.

Ekspert	Źródło	Łączny koszt leczenia przeciwbólowego z p. NFZ	Łączny koszt leczenia przeciwbólowego z p. wspólnej
Ekspert 1	Tab. 34	198,49 zł	201,50 zł
Ekspert 2	Tab. 35	39,09 zł	43,29 zł
Ekspert 3	Tab. 36	198,91 zł	201,91 zł
Średni koszt terapii/cykl		145,50 zł	148,90 zł

2.7.2.4.2 Koszty opieki stomijnej

W ramach kosztów opieki stomijnej uwzględniane są koszty związane z nabyciem sprzętu stomijnego, poradą pielęgniarki stomijnej oraz hospitalizacją z powodu przepukliny wokół stomii (Tab. 37). Eksperci wskazali, że opieka stomijna będzie dotyczyła średnio 24% pacjentów (Tab. 33). Średni koszt oszacowano na 70,02 zł na cykl 28 dniowy.

Wycenę sprzętu stomijnego oparto na zapisach Rozporządzenia MZ z dn. 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, w którym określono zakres limitów finansowania na worki i inne sprzęty stomijne (Tab. 38).²⁷ Ponadto, założono, że koszt opieki pielęgniarki stomijnej będzie odbywał się w ramach finansowania POZ. Wartość świadczenia POZ przyjęto za zero zł ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitacyjną, na którą liczba wizyt nie ma bezpośredniego wpływu. Oszacowanie kosztu hospitalizacji z powodu przepukliny wokół stomii przyjęto na podstawie średniego kosztu hospitalizacji w grupie JGP F73: „Operacje przepuklin brzusznych”.¹⁸

Tab. 33 Koszt opieki stomijnej w cyklu (28 dni).

Parametr	Źródło	Wartość
Średni koszt opieki stomijnej na cykl (28 dni)	Tab. 37	291,75 zł
Odsetek pacjentów, u których stosuje się opiekę stomijną	Opinia ekspertów	24%
Koszt opieki stomijnej w cyklu (28 dni)		70,02 zł

Tab. 34 Oszacowanie kosztu leczenia przeciwbólowego zgodnie z opinią eksperta 1 w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.

Ekspert	Rodzaj leczenia (z ankiety do ekspertów)	Odsetek pacjentów [%]	Koszt terapii z p. NFZ na cykl (28 dni) [zł]	Koszt terapii z p. wspólnej na cykl (28 dni) [zł]	Koszt terapii z p. NFZ na cykl (28 dni) z uwzględnieniem odsetków [zł]	Koszt terapii z p. wspólnej na cykl (28 dni) z uwzględnieniem odsetków [zł]
Ekspert 1	Fentanyl, 25 mg/h*	25%	25,87 zł	30,07 zł	6,47 zł	7,52 zł
	Fentanyl, 100 mg/h**	75%	101,09 zł	103,70 zł	75,82 zł	77,77 zł
	Effentora, 200 mg	50%	633,29 zł	636,77 zł	316,65 zł	318,38 zł
	Effentora, 800 mg (ok. 4x na dobę)	50%	2 533,17 zł	2 547,06 zł	1 266,59 zł	1 273,53 zł
	Oxydolor, dawka ok. 10 mg	50%	23,44 zł	26,82 zł	11,72 zł	13,41 zł
	Oxydolor, 80 mg	50%	187,50 zł	214,55 zł	93,75 zł	107,28 zł
	Targin, 2,5 mg + 5 mg	45%	5,63 zł	5,90 zł	2,53 zł	2,65 zł
	Targin, 10 mg + 20 mg	55%	5,37 zł	5,37 zł	2,95 zł	2,95 zł
	Sevredol - 20ug co 4 godziny ***	100%†	9,97 zł	9,97 zł	9,97 zł	9,97 zł
	Średnie koszty [zł]				198,49 zł	

* Założono, że w odpowiedzi eksperta chodziło o wartość 25 µg/h; ** założono, że w odpowiedzi eksperta chodziło o wartość 100 µg/h; *** założono, że w odpowiedzi eksperta chodziło o wartość 20 mg; † z uwagi na brak odpowiedzi założono, że dotyczy 100% pacjentów;

Tab. 35 Oszacowanie kosztu leczenia przeciwbólowego zgodnie z opinią eksperta 2 w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.

Ekspert	Rodzaj leczenia (z ankiety do ekspertów)	Odsetek pacjentów [%]	Koszt terapii z p. NFZ na cykl (28 dni) [zł]	Koszt terapii z p. wspólnej na cykl (28 dni) [zł]	Koszt terapii z p. NFZ na cykl (28 dni) z uwzględnieniem odsetków [zł]	Koszt terapii z p. wspólnej na cykl (28 dni) z uwzględnieniem odsetków [zł]
Ekspert 2	Fentanyl, ≤25 ug/h*	25%	25,87 zł	30,07 zł	6,47 zł	7,52 zł
	Fentanyl, >50 ug/h**	75%	52,52 zł	54,81 zł	39,39 zł	41,11 zł
	Oksykodon, 2x 10 mg	25%	46,55 zł	56,20 zł	11,64 zł	14,05 zł
	Oksykodon, >2x 10 mg***	75%	93,10 zł	112,39 zł	69,83 zł	84,30 zł
	Buprenorfina, 35 ug/h	50%	11,38 zł	14,42 zł	5,69 zł	7,21 zł
	Buprenorfina, 70 ug/h	50%	22,77 zł	28,12 zł	11,38 zł	14,06 zł

Ekspert	Rodzaj leczenia (z ankiety do ekspertów)	Odsetek pacjentów [%]	Koszt terapii z p. NFZ na cykl (28 dni) [zł]	Koszt terapii z p. wspólnej na cykl (28 dni) [zł]	Koszt terapii z p. NFZ na cykl (28 dni) z uwzględnieniem odsetków [zł]	Koszt terapii z p. wspólnej na cykl (28 dni) z uwzględnieniem odsetków [zł]
	Siarczan morfiny, 10-60 mg/dobę†	50%	71,40 zł	75,56 zł	35,70 zł	37,78 zł
	Siarczan morfiny, >10-60 mg/dobę†	50%	265,21 zł	280,65 zł	132,60 zł	140,33 zł
Średnie koszty [zł]						
			39,09 zł		43,29 zł	

* Przyjęto oszacowanie dla dawki 25 µg/h; ** przyjęto oszacowanie dla dawki 50 µg/h; *** przyjęto oszacowanie dla dawki 40 mg; † przyjęto oszacowanie dla dawki 35 mg; ‡ przyjęto oszacowanie dla dawki 130 mg (środek zakresu dawek 60-200 mg);

Tab. 36 Oszacowanie kosztu leczenia przeciwbólowego zgodnie z opinią eksperta 3 w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.

Ekspert	Rodzaj leczenia (z ankiety do ekspertów)	Odsetek pacjentów [%]	Koszt terapii z p. NFZ na cykl (28 dni) [zł]	Koszt terapii z p. wspólnej na cykl (28 dni) [zł]	Koszt terapii z p. NFZ na cykl (28 dni) z uwzględnieniem odsetków [zł]	Koszt terapii z p. wspólnej na cykl (28 dni) z uwzględnieniem odsetków [zł]
Ekspert 3	Fentanyl, 25 mg/h*	20%	25,87 zł	30,07 zł	5,17 zł	6,01 zł
	Fentanyl, 100 mg/h**	80%	101,09 zł	103,70 zł	80,87 zł	82,96 zł
	Effentora, 200 mg	50%	633,29 zł	636,77 zł	316,65 zł	318,38 zł
	Effentora, 800 mg (ok. 4x na dobę)	50%	2 533,17 zł	2 547,06 zł	1 266,59 zł	1 273,53 zł
	Oxydolor, dawka ok. 10 mg	50%	23,44 zł	26,82 zł	11,72 zł	13,41 zł
	Oxydolor, 80 mg	50%	187,50 zł	214,55 zł	93,75 zł	107,28 zł
	Targin, 2,5 mg + 5 mg	50%	5,63 zł	5,90 zł	2,81 zł	2,95 zł
	Targin, 10 mg + 20 mg	50%	5,37 zł	5,37 zł	2,68 zł	2,68 zł
Sevredol - 20ug co 4 godziny***	100%†	9,97 zł	9,97 zł	9,97 zł	9,97 zł	
Średnie koszty [zł]			198,91 zł		201,91 zł	

* Założono, że w odpowiedzi eksperta chodziło o wartość 25 µg/h; ** założono, że w odpowiedzi eksperta chodziło o wartość 100 µg/h; *** założono, że w odpowiedzi eksperta chodziło o wartość 20 mg; † z uwagi na brak odpowiedzi założono, że dotyczy 100% pacjentów;

Tab. 37 Oszacowanie średniego kosztu opieki stomijnej na cykl (28 dni) na podstawie wskazań ekspertów klinicznych.

Parametr	Odsetek pacjentów, u których zastosowano dany rodzaj terapii	Źródło	Koszt na cykl (28 dni)
Sprzęt stomijny*	100%	Tab. 38	276,92 zł
Pielęgniarka stomijna	100%	Założenie	0,00 zł
Przepuklina wokół stomii - operacja/plastyka	10%	Tab. 39	148,26 zł
Średni koszt opieki stomijnej na cykl (28 dni) [zł]			291,75 zł

* Oszacowanie kosztu miesięcznego x 12 miesięcy w roku/13 cykli; ** Założono jedną operację na rok (koszt na cykl = koszt operacji/13).

Tab. 38 Koszt sprzętu stomijnego na podstawie Rozporządzenia MZ z dn. 6 grudnia 2013 r.²⁷

Wyrób medyczny	Okres użytkowania	Limit finansowania ze środków publicznych
Worki stomijne samoprzylepne jednorazowego użycia w ilości do 90 sztuk w systemie jednoczęściowym lub w równowartości ich kosztu worki i płytki w systemie dwuczęściowym lub inny sprzęt stomijny: zestawy irygacyjne, nocne zbiorniki na mocz, pasty, pudry oraz paski, półpierścienie, pierścienie o właściwościach uszczelniających lub gojących, produkty do usuwania sprzętu stomijnego lub do ochrony skóry wokół stomii.	raz na miesiąc	300,00 zł

Tab. 39 Koszt hospitalizacji z powodu przepukliny.¹⁸

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
F73	Operacje przepuklin brzusznych	1 927,32

2.7.2.4.3 Koszty pozostałe

Zgodnie z ankietą od ekspertów klinicznych oprócz leczenia przeciwbólowego i opieki stomijnej w ramach BSC uwzględniane są także koszty:

- radioterapii paliatywnej przerzutów do kości,
- radioterapii stereotaktycznej,
- *Cyber Knife*,
- punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej,
- pleurodezy,
- termoablacji.¹⁹

Oszacowanie łączne kosztów pozostałych w przeliczeniu na 28-dniowy cykl wynosi 1 745,79 zł (Tab. 40).

Tab. 40 Podsumowanie kosztów pozostałych.

Parametr	Koszt jednostkowy	Odsetek pacjentów*	Koszt w cyklu 28 dni**
Radioterapia paliatywna przerzutów do kości	2 704,00 zł	13%	27,73 zł
Radioterapia stereotaktyczna	14 010,88 zł	8%	86,22 zł
<i>Cyber knife</i>	14 010,88 zł	1%	7,19 zł
Punkcja płynu z otrzewnej lub opłucznej	96,90 zł	20%	1,49 zł
Pleurodeza	3 032,08 zł	5%	11,66 zł
Termoablacja	9 508,66 zł	12%	87,77 zł
Koszt łączny			222,06 zł

* Na podstawie ankiety od ekspertów klinicznych (por. Aneks 7.4); ** Założono, że każdy rodzaj terapii może być wykonany raz w roku (koszt na cykl=koszt terapii/13).

Wycenę radioterapii paliatywnej przerzutów do kości, radioterapii stereotaktycznej oraz techniki *Cyber knife* przeprowadzono w oparciu o Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ (Katalog radioterapii).¹³ Dla radioterapii paliatywnej przerzutów do kości przypisano koszt teleradioterapii paliatywnej (Tab. 41), natomiast dla radioterapii stereotaktycznej oraz techniki *Cyber knife* koszt teleradioterapii stereotaktycznej (Tab. 42).

Tab. 41 Koszt teleradioterapii paliatywnej.¹³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52	2 704,00 zł

* 1 punkt = 52 zł

Tab. 42 Koszt teleradioterapii stereotaktycznej.¹³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	269,44	14 010,88 zł

* 1 punkt = 52 zł

Koszty punkcji płynu z otrzewnej lub opłucznej oszacowano na podstawie wyceny świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ¹², por. Tab. 43).

Tab. 43 Koszt punkcji z otrzewnej lub opłucznej.¹²

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.31.00.0000102	Nakłucie opłucznej – punkcja odbarczająca	10	96,90 zł
5.31.00.0000102	Nakłucie otrzewnej – punkcja odbarczająca	10	96,90 zł
Średni koszt			96,90 zł

* 1 punkt = 9,69 zł (patrz Tab. 75: Wycena dla punktu w poradni onkologicznej)

Zgodnie z Załącznikiem nr 6 do Zarządzenia Nr 117/2016/DSOZ w ramach pakietu onkologicznego w grupie D07 wykonywana jest procedura pleurodezy środkiem chemicznym (kod procedury: 34.921).¹³ W związku z tym jako koszt pleurodezy przyjęto średnią wartość hospitalizacji dla grupy JGP D07 (Tab. 44).

Tab. 44 Koszt pleurodezy.¹⁸

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
D07	Małe zabiegi klatki piersiowej	3 032,08 zł

Zgodnie z Załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 117/2016/DSOZ w grupie JGP G11 wykonywana jest procedura termoablacji zmiany wątroby (kod procedury: 50.293).¹³ Zdecydowano się uwzględnić koszt tej procedury w ramach kosztu termoablacji wskazywanej przez ekspertów, z uwagi na fakt, że wg wytycznych klinicznych najczęstsze przerzuty w zaawansowanej postaci raka jelita grubego dotyczą właśnie wątroby, i w tym kontekście termoablacja wymieniana jest jako jedna z procedur terapeutycznych.²⁸ Oszacowanie średniego kosztu hospitalizacji w grupie JGP G11 zamieszczono w Tab. 45.

Tab. 45 Koszt termoablacji.¹⁸

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
G11	Kompleksowe zabiegi wątroby	9 508,66 zł

2.7.3 Koszty hospitalizacji

W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszty związane z hospitalizacją pacjentów z przyczyn innych niż działania niepożądane. Częstość hospitalizacji oszacowano w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (por. Aneks 7.4).¹⁹ Założono, że pacjenci leczeni w PL będą doświadczać hospitalizacji z taką samą częstością jak pacjenci leczeni wyłącznie BSC (0,7 hospitalizacja rocznie). Koszty hospitalizacji szacowano na podstawie danych NFZ ze statystyk grup JGP za 2015 rok (Tab. 46).¹⁸ Przyjęto, że hospitalizacja pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego będzie rozliczana zgodnie z grupą F36.

Tab. 46 Koszt hospitalizacji.¹⁸

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
F36	Choroby jelita grubego	2 447,27

Tab. 47 Oszacowany koszt hospitalizacji w cyklu.

Parametr	Wartość
Liczba hospitalizacji w cyklu	0,05*
Koszt hospitalizacji [zł] (Tab. 46)	2 447,27
Koszt hospitalizacji w cyklu [zł]	131,78

* Ekspert w ankiecie wskazali 0,7 hospitalizacji na rok, co daje częstość $0,7/13 = 0,05$ w cyklu.

2.7.4 Koszty wykonania przetoczenia krwi

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych to koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi oraz koszt przetoczonych jednostek krwi. Zgodnie z opinią ekspertów wyrażoną w ankiecie średnio 48% pacjentów będzie wymagało przetoczenia krwi, a średnia liczba przetoczeń w roku będzie wynosić 3,7. Liczbę przetaczanych jednostek określono również na podstawie opinii ekspertów na 2.¹⁹ Koszty jednostkowe zaczerpnięto z Zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ.¹⁴

Tab. 48 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych.¹⁴

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych za jednostkę	3,47	180,44
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5,00	260,00

* 1 punkt = 52 zł

Tab. 49 Oszacowanie średniego kosztu przetoczeń krwi na cykl.

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów wymagających przetoczenia krwi (opinia ekspertów)	48%
Średnia liczba przetoczeń w roku (opinia ekspertów)	3,7
Średnia liczba przetaczanych jednostek krwi (opinia ekspertów)	2
Średni koszt pojedynczego przetoczenia	620,88 zł
Średni koszt przetoczeń na rok	1 100,34 zł
Średni koszt przetoczeń na cykl	84,64 zł

2.7.5 Koszty terminalne

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 50) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2012 roku.²⁹ Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego (Tab. 51). Wycenę świadczeń zaczerpnięto z Zarządzenia nr 116/2016/DSOZ Prezesa NFZ.¹⁵

Koszt punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów 6 ośrodków z losowo wybranych województw (Tab. 52).

Tab. 50 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2015.²⁹

Świadczenie	Liczba osobodni w 2015 r.	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2015 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	41688	772	54	74%	2 774,88
Opieka stacjonarna	5928	312	19	26%	5 978,12
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki					3 608,60

* Oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszty osobodnia (Tab. 51).

Tab. 51 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.¹⁵

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktowa	Koszt* [zł]
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	6,10	314,64
5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień	1,00	51,39

* Na podstawie kontraktów 6 ośrodków z losowo wybranych województw (patrz Tab. 52)

Tab. 52 Wyceny punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.³¹

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.04)		
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej Będkowo Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa	54,12
kujawsko-pomorski	NZOZ Dom Sue Ryder Prowadzony Przez Pallmed Sp. z o.o.	56,19
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	48,08
podkarpacki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Domowa Opieka Paliatywna Dar-Med.	52,00
podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	46,00
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	51,93
Średnia z 6 województw		51,39
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.04)		
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej Będkowo Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa	55,28
kujawsko-pomorski	NZOZ Dom Sue Ryder Prowadzony Przez Pallmed Sp. z o.o.	56,19

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	48,08
podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	52,00
podlaski	Hospicjum "Dom Opatrzności Bożej" Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej	46,00
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	51,93
Średnia z 6 województw		51,58

2.7.6 Koszty leczenia działań niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia na podstawie wyników połączonych z badań RECURSE^{5,6,7} oraz badania II fazy^{8,9}. Przyjęto założenie, że będą brane wyłącznie te działania niepożądane, których częstość występowania w grupie leczonej triflurydyną/typiracylem przekracza odsetek 3%. W modelu ekonomicznym na zakładce „Adverse Events” zdarzenia te oznaczono na zielono. Koszt leczenia tych działań oszacowano na podstawie danych NFZ, MZ oraz opinii ekspertów.¹⁹ W modelu ekonomicznym koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono jednorazowo, tylko dla pierwszego cyklu.

Tab. 53 Zestawienie działań niepożądanych branych pod uwagę w kosztach.²³

Działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia	T/T			BSC			Koszt leczenia z p. NFZ [zł]	Koszt leczenia z p. wspólnej [zł]
	n	N	%	n	N	%		
Neutropenia	259	646	40,1%	0	322	0,0%	162,55 zł	166,57 zł
Leukopenia	146	646	22,6%	0	322	0,0%	162,45 zł	166,47 zł
Anemia	116	646	17,9%	11	322	3,4%	973,49 zł	973,49 zł
Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej	45	526	8,6%	31	262	11,8%	0,00 zł	101,72 zł
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	42	526	8,0%	28	262	10,7%	0,00 zł	46,07 zł
Trombocytopenia	32	646	5,0%	1	263	0,4%	126,66 zł	126,66 zł
Podwyższony poziom AspAT	23	524	4,4%	16	262	6,1%	0,00 zł	46,07 zł
Zmęczenie	28	646	4,3%	17	322	5,3%	4,31 zł	4,31 zł
Gorączka neutropeniczna	25	646	3,9%	0	322	0,0%	1 588,54 zł	1 607,22 zł
Spadek apetytu	19	533	3,6%	13	265	4,9%	254,31 zł	266,30 zł
Biegunka	23	646	3,6%	1	265	0,4%	48,31 zł	50,84 zł

Działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia	T/T			BSC			Koszt leczenia z p. NFZ [zł]	Koszt leczenia z p. wspólnej [zł]
	n	N	%	n	N	%		
Astenia	18	533	3,4%	8	265	3,0%	4,31 zł	4,31 zł

2.7.6.1 Neutropenia

Eksperti kliniczni wskazali, że średnio 1% pacjentów wymaga hospitalizacji, a 5% porady u specjalisty (1 porada). Ponadto 20% wymaga zastosowania G-CSF.¹⁹ Oszacowany średni koszt leczenia neutropenii wraz z wskazanymi parametrami zamieszczono w Tab. 54.

W ramach oszacowania kosztu hospitalizacji przyjęto średnią ważoną (liczbą wystąpień w 2015 roku) kosztów następujących grup JGP: S05, S06, S07 (Tab. 68).¹² Koszt porady u hematologa przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ (Tab. 71).¹² Koszt G-CSF oszacowano przyjmując założenie o dawkowaniu terapii i wykorzystując dane o kosztach filgrastymu, pegfilgrastymu i lipegfilgrastymu na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 marca 2017 r. oraz dane refundacyjne za okres styczeń – listopad 2016 r. (Tab. 64).^{16,17}

Tab. 54 Oszacowanie kosztów leczenia neutropenii co najmniej 3. stopnia.

Parametr	Źródło	Wartość (koszt z p. NFZ)	Wartość (koszt z p. wspólnej)
Odsetek wymagający hospitalizacji	Opinia ekspertów	1%	1%
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2015 r.)	Tab. 68	1230,67 zł	1230,67 zł
Odsetek wymagający porady u specjalisty	Opinia ekspertów	5%	5%
Liczba porad	Opinia ekspertów	1	1
Koszt porady u hematologa	Tab. 71	35,95 zł	35,95 zł
Odsetek wymagający zastosowania G-CSF	Opinia ekspertów	20%	20%
Koszt G-CSF	Tab. 64	742,25 zł	762,33 zł
Średni koszt leczenia neutropenii		162,55 zł	166,57 zł

2.7.6.2 Leukopenia

Eksperti kliniczni wskazali, że średnio 1% pacjentów wymaga hospitalizacji, a 15% porady u specjalisty onkologa (1 porada). Ponadto 20% wymaga zastosowania G-CSF.¹⁹ Oszacowany średni koszt leczenia leukopenii wraz z wskazanymi parametrami zamieszczono w Tab. 55.

W ramach oszacowania kosztu hospitalizacji przyjęto średnią ważoną (liczbą wystąpień w 2015 roku) kosztów następujących grup JGP: S05, S06, S07 (Tab. 68).¹⁸ Koszt porady u onkologa przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ (Tab. 72).¹² Koszt G-CSF oszacowano przyjmując założenie o dawkowaniu terapii i wykorzystując dane o kosztach filgrastymu, pegfilgrastymu i lipegfilgrastymu na podstawie

Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 marca 2017 r. oraz dane refundacyjne za okres styczeń – listopad 2016 r. (Tab. 64).^{16,17}

Tab. 55 Oszacowanie kosztów leczenia leukopenii co najmniej 3. stopnia.

Parametr	Źródło	Wartość (koszt z p. NFZ)	Wartość (koszt z p. wspólnej)
Odsetek wymagający hospitalizacji	Opinia ekspertów	1%	1%
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2015 r.)	Tab. 68	1230,67 zł	1230,67 zł
Odsetek wymagający porady u specjalisty	Opinia ekspertów	15%	15%
Liczba porad	Opinia ekspertów	1	1
Koszt porady u onkologa	Tab. 72	33,92 zł	33,92 zł
Odsetek wymagający zastosowania G-CSF	Opinia ekspertów	20%	20%
Koszt G-CSF	Tab. 64	742,25 zł	762,33 zł
Średni koszt leczenia leukopenii		162,45 zł	166,47 zł

2.7.6.3 Anemia

Eksperci kliniczni wskazali, że średnio 6% pacjentów wymaga hospitalizacji, a 13% porady u specjalisty hematologa (1 porada). Ponadto 6% wymaga przetoczenia krwinek czerwonych (średnio 1,83 jednostek) oraz 7% wymaga podania erytropoetyny (średnio 3,5 podań).¹⁹ Oszacowany średni koszt leczenia anemii wraz z wskazanymi parametrami zamieszczono w Tab. 56.

W ramach oszacowania kosztu hospitalizacji przyjęto średnią ważoną (liczbą wystąpień w 2015 roku) kosztów następujących grup JGP: S05, S06, S07 (Tab. 68).¹⁸ Koszt porady u hematologa przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ (Tab. 71).¹² Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oszacowano na podstawie wyceny punktowej w Załączniku 1c do Zarządzenia Nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ (Tab. 48)¹⁴. Koszt podania erytropoetyny oszacowano wykorzystując dane o kosztach darpoetyny na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 marca 2017 r. oraz danych refundacyjnych za okres styczeń – listopad 2016 r. (Tab. 65).^{16,17}

Tab. 56 Oszacowanie kosztów leczenia anemii co najmniej 3. stopnia.

Parametr	Źródło	Wartość (koszt z p. NFZ)	Wartość (koszt z p. wspólnej)
Odsetek wymagający hospitalizacji	Opinia ekspertów	6%	6%
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2015 r.)	Tab. 68	1230,67 zł	1230,67 zł
Odsetek wymagający przetoczenia krwinek czerwonych	Opinia ekspertów	6%	6%
Liczba jednostek krwinek czerwonych	Opinia ekspertów	1,83	1,83
Koszt jednostki koncentratu/krwinek czerwonych	Tab. 48	180,44 zł	180,44 zł
Odsetek wymagający porady u specjalisty	Opinia ekspertów	13%	13%

Parametr	Źródło	Wartość (koszt z p. NFZ)	Wartość (koszt z p. wspólnej)
Koszt porady u hematologa	Tab. 71	35,95 zł	35,95 zł
Odsetek z podaniem erytropoetyny (EPO)	Opinia ekspertów	7%	7%
Liczba podań erytropoetyny (EPO)	Opinia ekspertów	3,5	3,5
Koszt podania erytropoetyny	Tab. 65	3 572,10 zł	3 572,10 zł
Średni koszt leczenia anemii		973,49 zł	973,49 zł

2.7.6.4 Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych u wszystkich pacjentów z podwyższonym poziomem bilirubiny całkowitej zostanie zastosowane leczenie objawowe.¹⁹ Eksperti wskazali propozycje leczenia, których koszty oszacowano w poniższej tabeli (Tab. 57). Średni koszt (p. wspólna) przyjęto jako średnią arytmetyczną z oszacowanych kosztów proponowanych terapii. Ponieważ są to leki nierefundowane koszt po stronie NFZ wynosi 0 zł. Zestawienie kosztów dla poszczególnych terapii przedstawiono w Aneksie 7.5.

Tab. 57 Oszacowanie kosztów leczenia podwyższonego poziomu bilirubiny całkowitej na podstawie wskazań ekspertów klinicznych.¹⁹

Ekspert 1	Koszt terapii [zł]	Ekspert 2	Koszt terapii [zł]	Ekspert 3	Koszt terapii [zł]
Hydroxyzyna 3 x 25mg po (15 dni)	14,99	Glukoza 5% iv	79,80	Hydroxyzyna 3 x 25mg po	14,99
Glukoza 5% iv (5dni)	79,80	Dexaven 8mg iv/1 x dzień	37,98		
Vit C 500mg iv 1 x dzień (5 dni)	24,65	Ew. Hydroxyzyna 3 x 25mg po (w razie świądu)	14,99		
Dexaven 8mg iv/1 x dzień (5dni)	37,98				
SUMA	157,41 zł	SUMA	132,76 zł	SUMA	14,99 zł
Średni koszt (p. wspólna)					101,72 zł

2.7.6.5 Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej/AspAT

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej/aminotransferazy asparaginianowej może być leczony przy pomocy leku Essentiale forte®. Ponieważ dwóch z trzech ekspertów wskazało na zastosowanie terapii, w modelu założono terapię tym lekiem (por. Aneks 7.4).¹⁹ Średni koszt (p. wspólna) przyjęto jako średnią arytmetyczną z oszacowanych kosztów proponowanych terapii (Tab. 58). Ponieważ jest to lek nierefundowany koszt po stronie NFZ wynosi 0 zł. Zestawienie kosztów dla poszczególnych terapii przedstawiono w Aneksie 7.6.

Tab. 58 Oszacowanie kosztów leczenia podwyższonego poziomu fosfatazy alkalicznej/aminotransferazy asparaginianowej na podstawie wskazań ekspertów klinicznych.¹⁹

Ekspert 1	Koszt terapii [zł]	Ekspert 2	Koszt terapii [zł]	Ekspert 3	Koszt terapii [zł]
Essentiale forte 1 op/mc	24,90	Essentiale forte 3 x 1-2 kaps	67,23	nie ma leczenia	0,00
Średni koszt (p. wspólna)					46,07 zł

2.7.6.6 Trombocytopenia

Eksperti kliniczni wskazali, że średnio 3% pacjentów wymaga hospitalizacji, a 67% porady u specjalisty (średnio 3,67 porad). Ponadto 1% wymaga przetoczenia płytek krwi (średnio 1,5 jednostek).¹⁹ Oszacowany średni koszt leczenia trombocytopenii wraz z wskazanymi parametrami zamieszczono w Tab. 59.

W ramach oszacowania kosztu hospitalizacji przyjęto średnią ważoną (liczbą wystąpień w 2015 roku) kosztów następujących grup JGP: S05, S06, S07 (Tab. 68).¹⁸ Koszt porady u hematologa przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ (Tab. 71).¹² Koszt jednostki koncentratu płytek krwi oszacowano na podstawie wyceny punktowej w Załączniku 1c do Zarządzenia Nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ (Tab. 73).¹⁴

Tab. 59 Oszacowanie kosztów leczenia trombocytopenii co najmniej 3. stopnia.

Parametr	Źródło	Wartość (koszt z p. NFZ)	Wartość (koszt z p. wspólnej)
Odsetek wymagający hospitalizacji	Opinia ekspertów	3%	3%
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2015 r.)	Tab. 68	1230,67 zł	1230,67 zł
Odsetek wymagający porady u specjalisty	Opinia ekspertów	67%	67%
Liczba porad	Opinia ekspertów	3,67	3,67
Koszt porady u hematologa	Tab. 71	35,95 zł	35,95 zł
Odsetek wymagający przetoczenia płytek krwi	Opinia ekspertów	1%	1%
Liczba jednostek płytek krwi	Opinia ekspertów	1,5	1,5
Koszt jednostki płytek krwi	Tab. 73	90,48 zł	90,48 zł
Średni koszt leczenia trombocytopenii		126,66 zł	126,66 zł

2.7.6.7 Zmęczenie/astenia

Zgodnie z opinią ekspertów zmęczenie/astenia nie wymaga hospitalizacji, natomiast 12% pacjentów odbywa poradę u specjalisty.¹⁹ Oszacowany średni koszt leczenia zmęczenia/astenii wraz z wskazanymi parametrami zamieszczono w Tab. 60.

Koszt porady u hematologa przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ (Tab. 71).¹²

Tab. 60 Oszacowanie kosztów leczenia zmęczenia/astenii co najmniej 3. stopnia.

Parametr	Źródło	Wartość (koszt z p. NFZ)	Wartość (koszt z p. wspólnej)
Odsetek wymagający hospitalizacji	Opinia ekspertów	0%	0%
Odsetek wymagający porady u specjalisty	Opinia ekspertów	12%	12%
Koszt porady u hematologa	Tab. 71	35,95 zł	35,95 zł
Średni koszt leczenia zmęczenia/astenii		4,31 zł	4,31 zł

2.7.6.8 Gorączka neutropeniczna

Zgodnie z opinią ekspertów 54% pacjentów wymaga hospitalizacji. Ponadto 93% wymaga zastosowania G-CSF.¹⁹ Oszacowany średni koszt leczenia gorączki neutropenicznej wraz z wskazanymi parametrami zamieszczono w Tab. 61.

W ramach oszacowania kosztu hospitalizacji średnią wartość grupy JGP S52: Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS (Tab. 69).¹⁸ Koszt G-CSF oszacowano przyjmując założenie o dawkowaniu terapii i wykorzystując dane o kosztach filgrastymu, pegfilgrastymu i lipegfilgrastymu na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 marca 2017 r. oraz dane refundacyjne za okres styczeń – listopad 2016 r. (Tab. 64).^{16,17}

Tab. 61 Oszacowanie kosztów leczenia gorączki neutropenicznej co najmniej 3. stopnia.

Parametr	Źródło	Wartość (koszt z p. NFZ)	Wartość (koszt z p. wspólnej)
Odsetek wymagający hospitalizacji	Opinia ekspertów	54%	54%
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S52: Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS za rok 2015)	Tab. 69	1 663,43 zł	1 663,43 zł
Odsetek wymagający zastosowania G-CSF	Opinia ekspertów	93%	93%
Koszt G-CSF	Tab. 64	742,25 zł	762,33 zł
Średni koszt leczenia gorączki neutropenicznej		1 588,54 zł	1 607,22 zł

2.7.6.9 Spadek apetytu

Eksperci kliniczni wskazali, że 37% pacjentów wymaga terapii octanem megestrolu przez okres średnio 2,7 miesiąca.¹⁹ Oszacowany średni koszt leczenia spadku apetytu wraz z wskazanymi parametrami zamieszczono w Tab. 62.

Koszt miesięcznej terapii octanem megestrolu oszacowano przyjmując założenie o dawkowaniu terapii i wykorzystując dane o kosztach octanem megestrolu na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 marca 2017 r. oraz dane refundacyjne za okres styczeń – listopad 2016 r. (Tab. 66).^{16,17}

Tab. 62 Oszacowanie kosztów leczenia spadku apetytu co najmniej 3. stopnia.

Parametr	Źródło	Wartość (koszt z p. NFZ)	Wartość (koszt z p. wspólnej)
Odsetek wymagający terapii octanem megestrolu	Opinia ekspertów	37%	37%
Średni czas stosowania terapii octanem megestrolu	Opinia ekspertów	2,7 miesiąca	2,7 miesiąca
Koszt miesięcznej terapii octanem megestrolu	Tab. 66	254,57 zł	266,57 zł
Średni koszt leczenia spadku apetytu		254,31 zł	266,30 zł

2.7.6.10 Biegunka

Eksperci kliniczni wskazali, że średnio 3% pacjentów wymaga hospitalizacji, a 5% porady u specjalisty hematologa (1 porada). Ponadto 67% wymaga podania loperamidu.¹⁹ Oszacowany średni koszt leczenia anemii wraz z wskazanymi parametrami zamieszczono w Tab. 63.

W ramach oszacowania kosztu hospitalizacji przyjęto średnią wartość grupy JGP K26: Zaburzenia wodno-elektrolitowe (Tab. 70).¹⁸ Koszt porady u hematologa przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ (Tab. 71).¹² Koszt terapii loperamidem oszacowano przyjmując założenie o dawkowaniu terapii i wykorzystując dane o kosztach loperamidu na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 marca 2017 r. oraz dane refundacyjne za okres styczeń – listopad 2016 r. (Tab. 67).^{16,17}

Tab. 63 Oszacowanie kosztów leczenia biegunki co najmniej 3. stopnia.

Parametr	Źródło	Wartość (koszt z p. NFZ)	Wartość (koszt z p. wspólnej)
Odsetek wymagający hospitalizacji	Opinia ekspertów	3%	3%
Koszt hospitalizacji JGP K26: Zaburzenia wodno-elektrolitowe	Tab. 70	1 466,00 zł	1 466,00 zł
Odsetek wymagający porady u specjalisty	Opinia ekspertów	5%	5%
Koszt porady u hematologa	Tab. 71	35,95 zł	35,95 zł
Odsetek wymagający terapii loperamidem	Opinia ekspertów	67%	67%
Koszt terapii loperamidem	Tab. 67	3,78 zł	7,56 zł
Średni koszt leczenia biegunki		48,31 zł	50,84 zł

2.7.7 Zużycie zasobów

2.7.7.1 Koszt G-CSF

Tab. 64 Koszt G-CSF w leczeniu neutropenii na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii** z perspektywy NFZ [zł]	Koszt terapii** z perspektywy wspólnej [zł]
Katalog substancji wspomagających chemioterapię: Obwieszczenie MZ, grupa limitowa 1045.0						
Accofil	5055565713846	105,09	0	0,30%	744,65	744,65
Accofil	5055565713853	168,15	0	0,56%	744,68	744,68
Accofil	5055565713860	525,47	0	0,13%	744,68	744,68
Accofil	5055565713877	840,75	0	0,09%	744,68	744,68
Accofil	5055565726068	691,74	0	0,00%	700,22	700,22
Accofil	5055565726075	1088,64	0	0,00%	688,74	688,74
Grastofil	5909991102500	92,33	0	0,00%	654,23	654,23
Grastofil	5909991102531	420,48	0	0,00%	595,89	595,89
Grastofil	5909991102548	147,74	0	0,00%	654,29	654,29
Grastofil	5909991102555	680,4	0	0,00%	602,65	602,65
Neupogen	5909990312214	525,47	0	0,29%	744,68	744,68
Neupogen	5909990830510	105,09	0	2,08%	744,65	744,65
Neupogen	5909990830619	168,15	0	2,53%	744,68	744,68
Nivestim	5909990904747	195,05	0	0,02%	691,05	691,05
Nivestim	5909990904778	403,99	0	0,73%	572,52	572,52
Nivestim	5909990904808	646,38	0	0,70%	572,52	572,52
Tevagrastim	5909990739387	97,19	0	3,57%	688,67	688,67
Tevagrastim	5909990739394	391,23	0	0,00%	554,44	554,44

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii** z perspektywy NFZ [zł]	Koszt terapii** z perspektywy wspólnej [zł]
Tevagrastim	5909990739400	794,93	0	0,00%	563,27	563,27
Tevagrastim	5909990739448	160,93	0	6,07%	712,70	712,70
Tevagrastim	5909990739455	632,77	0	0,01%	560,46	560,46
Tevagrastim	5909990739462	1279,15	0	0,00%	566,49	566,49
Zarzio	5909990687763	101,86	0	5,80%	721,76	721,76
Zarzio	5909990687800	168,15	0	13,18%	744,68	744,68
Lonquex	5909991072469	2452,19	0	0,70%	2452,19	2452,19
Neulasta	5909990007523	2452,19	0	4,87%	2452,19	2452,19
Leki dostępne w aptece: Obwieszczenie MZ, grupa limitowa 133,0						
Accofil	5055565713846	81,15	12,13	0,60%	575,02	660,97
Accofil	5055565713853	131,76	12,41	1,81%	583,52	638,48
Accofil	5055565713860	418,57	7,89	3,51%	593,18	604,36
Accofil	5055565713877	671,63	3,22	4,84%	594,88	597,73
Accofil	5055565726068	587,28	4,78	0,14%	594,48	599,32
Accofil	5055565726075	936,58	3,2	1,62%	592,54	594,56
Grastofil	5909991102500	81,15	23,67	0,40%	575,02	742,74
Grastofil	5909991102531	418,57	24,39	0,60%	593,18	627,75
Grastofil	5909991102548	131,76	30,87	1,21%	583,52	720,23
Grastofil	5909991102555	671,63	37,24	1,68%	594,88	627,87
Nivestim	5909990904747	165,51	46,03	0,22%	586,39	749,47
Nivestim	5909990904778	418,57	7,89	5,43%	593,18	604,36
Nivestim	5909990904808	671,63	3,22	14,27%	594,88	597,73
Tevagrastim	5909990739387	81,15	28,53	1,52%	575,02	777,17
Tevagrastim	5909990739394	410,51	3,2	1,28%	581,76	586,30
Tevagrastim	5909990739400	824,19	3,2	0,16%	584,01	586,27

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii** z perspektywy NFZ [zł]	Koszt terapii** z perspektywy wspólnej [zł]
Tevagrastim	5909990739448	131,76	44,06	1,75%	583,52	778,64
Tevagrastim	5909990739455	658,04	3,2	3,50%	582,85	585,68
Tevagrastim	5909990739462	1320,39	3,2	0,53%	584,75	586,17
Zarzio	5909990687763	81,15	33,19	0,82%	575,02	810,19
Zarzio	5909990687787	418,57	3,2	3,36%	593,18	597,72
Zarzio	5909990687800	131,76	51,28	2,03%	583,52	810,62
Zarzio	5909990687848	671,63	3,22	7,08%	594,88	597,73
Średni ważony udziałem w refundacji koszt terapii					742,25	762,33

* Udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016; ** Założono następujące dawkowanie w ramach terapii: ok. 5,5 podań filgrastymu w dawce 0,5 mln jednostek na kg masy ciała (pacjent o masie 77,3 kg) lub jedno podanie pegfilgrastymu lub lippegfilgrastymu;

2.7.7.2 Koszt erytropoetyny

Tab. 65 Koszt jednego podania darbopoetyny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt podania z perspektywy NFZ [zł]†	Koszt podania z perspektywy wspólnej [zł]†
Aranesp	5909990340330	3572,1	0	62,94%	3572,1	3572,1
Aranesp	5909990739035	3572,1	0	37,06%	3572,1	3572,1
Średni ważony udziałem w refundacji koszt podania					3572,1	3572,1

* udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016; † 1 podanie to zgodnie z ChPL³⁰ 500 µg podawane raz na 3 tygodnie;

2.7.7.3 Koszt terapii octanem megestrolu

Tab. 66 Koszt terapii octanem megestrolu na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]†	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł]†
Cachexan	5909990614608	132,12	6,4	9,76%	247,73	259,73
Megace	5909990437627	136,65	6,4	8,75%	256,22	268,22
Megalia	5909991054519	136,65	6,4	71,84%	256,22	268,22
Megastril	5909990895977	132,11	6,4	9,65%	247,71	259,71
Średni ważony udziałem w refundacji koszt terapii					254,57 zł	266,57 zł

*udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016; † terapia to 600 mg raz na dobę stosowane przez miesiąc;

2.7.7.4 Koszt terapii loperamidem

Tab. 67 Koszt terapii loperamidem na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]†	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł]†
Loperamid WZF	5909990038220	3,78	3,78	100,00%	3,78 zł	7,56 zł

*udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016; † terapia wiążąca się z zakupem 1 opak. leku;

2.7.7.5 Koszty hospitalizacji

Tab. 68 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2015 roku dla grup S05, S06, S07.¹⁸

Grupa	Liczba wystąpień	Udział	Koszt grupy [zł]
S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	16018	29%	311,38
S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	25279	45%	569,60
S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	14725	26%	3 365,55
Średnia ważona			1 230,67

Tab. 69 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2015 roku dla grupy S52.¹⁸

Grupa	Liczba wystąpień	Udział	Koszt grupy [zł]
S52 - Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	7118	100%	1 663,43
Średnia ważona			1 663,43

Tab. 70 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2015 roku dla grupy K26.¹⁸

Grupa	Liczba wystąpień	Udział	Koszt grupy [zł]
K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	13771	100%	1 466,00
Średnia ważona			1 466,00

2.7.7.6 Koszty porad ambulatoryjnych

Tab. 71 Koszt porady u hematologa.¹²

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	35,95

* 1 punkt = 10,27 zł (patrz Tab. 74)

Tab. 72 Koszt porady u onkologa.¹²

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	33,92

* 1 punkt = 9,69 zł (patrz Tab. 75)

2.7.7.7 Koszt przetoczenia płytek krwi

Tab. 73 Koszt jednostki koncentratu płytek krwi.¹⁴

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej za jednostkę	1,74	90,48

* 1 punkt = 52 zł

2.7.7.8 Wyceny punktowe

Tab. 74 Wycena punktu w ramach poradni hematologicznej.³¹

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny Im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	9,20
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,20
Mazowiecki	Instytut Hematologii i Transfuzjologii	12,50
Opolski	Szpital Wojewódzki w Opolu Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	10,20
Podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny Im. Ks. B. Markiewicza	9,80
Pomorski	Szpital im. Mikołaja Kopernika	10,00
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	10,00
Średnia arytmetyczna		10,27

Tab. 75 Wycena punktu w ramach poradni onkologicznej.³¹

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	9,20
Kujawsko-Pomorski	Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu	9,40
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	10,40
Małopolski	Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	8,82
Opolski	Krapkowickie Centrum Zdrowia Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	10,00
Śląski	Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Cieszynie	10,00

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	10,00
Średnia arytmetyczna		9,69

Tab. 76 Wycena punktu w badaniu tomografii komputerowej.³¹

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	8,60
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie	9,35
Mazowiecki	Lux Med Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	9,00
Podlaski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Białymstoku	9,30
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	8,60
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	8,90
Warmińsko-Mazurski	Affidea Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	7,75
Średnia arytmetyczna		8,79

Tab. 77 Wycena punktu w badaniu medycyny nuklearnej.³¹

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	9,40
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie	9,00
Mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	10,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	10,70
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	8,60
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	8,90
Warmińsko-Mazurski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie	9,00
Średnia arytmetyczna		9,37

2.8 Użyteczności stanu zdrowia

Zarówno w badaniu II fazy, jak i III fazy (Yoshino 2012, RECURSE) nie raportowano danych związanych z oceną jakości życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Wobec powyższych przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji

zawierających zestawienia wartości użyteczności dla pacjentów w stanach przed i po progresji, leczonych T/T oraz BSC (por. Aneks 7.2).

W ramach przeglądu zakwalifikowano oprócz rekomendacji brytyjskiej agencji NICE (2016) ⁴ oraz szkockiej agencji SMC (2017)³², także dwie dodatkowe publikacje (Stein 2014³³ i Goldstein 2015³⁴).

W Tab. 78 zestawiono wartości użyteczności wykorzystywane w rekomendacjach NICE i SMC oraz odnalezione w dwóch publikacjach.

W rekomendacji NICE wykorzystano dane z badania CORRECT³⁵, w którym porównywano skuteczność zastosowania regorafenibu w porównaniu z placebo w populacji z przerzutowym rakiem jelita grubego oraz dane z wniosku złożonego do NICE dot. finansowania cetuksymabu dla pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego³⁶. Przyjęto założenie, że w populacji przed progresją zostaną użyte wartości z badania CORRECT (tj. 0,73 i 0,74), odpowiednio dla leczenia i braku leczenia, natomiast w populacji po progresji użyto średniej wartości z wyników uzyskanych w badaniu CORRECT (0,59) oraz użytych we wniosku dot. cetuksymabu (0,68), uzyskując wartość 0,64.

W szkockiej rekomendacji SMC bazowano wyłącznie na wartościach użyteczności z badania CORRECT.

W badaniu Stein 2014³³ oceniano jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego przed i po progresji w populacji holenderskiej i brytyjskiej (N=75). Chorzy wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L. Wyniki przedstawiono w postaci średnich wartości użyteczności w grupach oraz analizowano pod kątem innych czynników takich jak dane demograficzne, choroby współistniejące, obecność leczenia. Do niniejszej analizy zaczerpnięto wyniki w podgrupach zależnych od progresji i występowania leczenia (por. Tab. 78).

Publikacja Goldstein 2015³⁴ to analiza kosztów-efektywności zastosowania regorafenibu w przerzutowym raku jelita grubego w populacji USA. W analizie przyjęto wartości użyteczności na podstawie badania CORRECT. Wartości użyteczności uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D.

Tab. 78 Zestawienie wartości użyteczności odnalezionych w publikacjach zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Stany zdrowia	Wartość użyteczności: średnia (SE)	Źródło
Rekomendacja NICE 2016		
Przed progresją: na leczeniu	0,73 (0,01)	Badanie CORRECT i wniosek złożony do NICE dot. finansowania cetuksymabu dla pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego
Przed progresją: BSC	0,74 (0,02)	
Po progresji: T/T	0,64 (0,01)	
Po progresji BSC	0,64 (0,02)	
Zgon	0	Założenie
Rekomendacja SMC 2017		

Stany zdrowia	Wartość użyteczności: średnia (SE)	Źródło
Przed progresją: na leczeniu	0,73	Badanie CORRECT
Przed progresją: BSC	0,74	
Po progresji: T/T	0,59	
Po progresji BSC	0,59	
Stein 2014		
Przed progresją: na leczeniu	0,719 (0,043)	Badanie pierwotne w populacji holenderskiej i brytyjskiej
Przed progresją: bez leczenia	0,849 (0,096)	
Po progresji: na leczeniu	0,824 (0,068)	
Po progresji: bez leczenia	0,662 (0,058)	
Goldstein 2015		
Przed progresją: na leczeniu (regorafenib)	0,73	Badanie CORRECT
Przed progresją: bez leczenia	0,74	
Po progresji: na leczeniu	0,59	
Po progresji: bez leczenia	0,59	

W ramach analizy podstawowej (Tab. 79), wykorzystując powyższe dane, przyjęto następujące założenia dotyczące wartości użyteczności:

- w stanach przed progresją przyjęto wartości użyteczności zgodne z wynikami badania CORRECT, tak jak w rekomendacjach NICE, SMC oraz w analizie Goldstein 2015; należy przy tym zaznaczyć, że w badaniu CORRECT wykazano ogólnie większą toksyczność leczenia vs. BSC niż w badaniach T/T, a zatem można przyjąć, że uwzględnienie wartości użyteczności zgodnych z wynikami badania CORRECT będzie założeniem konserwatywnym;
- w stanach po progresji zdecydowano się wykorzystać wartość z badania pierwotnego Stein 2014 dla stanu po progresji bez leczenia (tj. 0,662). Uznano, że wartość ta zawiera się w przedziale wartości uwzględnianych w pozostałych źródłach (0,59-0,68).

Tab. 79 Wartości użyteczności zaimplementowane w ramach scenariusza podstawowego.

Stany zdrowia	Wartość użyteczności: średnia (SE)	Źródło
Przed progresją: na leczeniu	0,73 (0,01)	Badanie CORRECT ³⁵
Przed progresją: BSC	0,74 (0,02)	
Po progresji: T/T	0,662 (0,058)	Stein 2014 ³³
Po progresji BSC	0,662 (0,058)	

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant zestawu użyteczności wykorzystany w rekomendacji NICE.

2.9 Zestawienie parametrów modelu

W poniższych tabelach (Tab. 80, Tab. 81, Tab. 82, Tab. 83) zestawiono wszystkie parametry zastosowane w modelu ekonomicznym w ramach analizy podstawowej.

Tab. 80 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – ogólne.

Parametr		Wartość	Rozdział
Horyzont czasowy		10-letni (dożywotni)	2.3
Długość cyklu modelu		1 dzień	
Długość cyklu leczenia		28 dni	
Dyskontowanie	koszty	5,00%	2.13
	efekty	3,50%	

Tab. 81 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – parametry kliniczne.

Parametr		Wartość	Rozdział
Krzywa PFS	dopasowanie	Rozkład stratyfikowany log-logistyczny	2.6.1
Krzywa OS	dopasowanie	Rozkład stratyfikowany log-logistyczny	2.6.2
Krzywa zaprzestania leczenia	dopasowanie	Rozkład stratyfikowany uogólniony gamma	2.6.3

Tab. 82 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – parametry kosztowe.

Parametr		Wartość	Rozdział
Koszty leczenia w ramach PL T/T			
Koszt za mg Lonsurf® (p. NFZ/p.wspólna)	Z RSS	██████	2.7.1.1.1
	Bez RSS	██████	
Rozkład powierzchni ciała		Badanie RECURSE z korektą	2.7.1.1.2
Zmniejszenie dawki	Po 1. cyklu	10,7%	2.7.1.1.3
	Po 2. cyklu	4,5%	
	Po 3. cyklu	0,9%	
Koszt porady w PL T/T		104,00 zł	2.7.1.2.1
Częstość porad na cykl leczenia		1	
Kwalifikacja i diagnostyka w programie lekowym T/T		248,88 zł	2.7.1.2.2
Koszty leczenia w ramach BSC			
Koszt porady specjalistycznej		67,83 zł	2.7.2.1
Częstość porad specjalistycznych na cykl		0,72	
Koszty badań obrazowych		196,24 zł	2.7.2.2
Koszty paliatywnej chemioterapii		48,47 zł	2.7.2.3
Koszty inne	p. NFZ	434,67 zł	2.7.2.4
	p. wspólna	438,00 zł	
Pozostałe			

Parametr	Wartość	Rozdział
Koszt hospitalizacji	2 447,27 zł	2.7.3
Częstość hospitalizacji na cykl	0,05	
Koszty przetoczenia krwi	84,64 zł	2.7.4
Koszty terminalne	3 608,60 zł	2.7.5
Koszty leczenia działań niepożądanych	Tab. 53	2.7.6

Tab. 83 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej - użyteczności.

Parametr	Wartość	Rozdział
Przed progresją: T/T	0,73 (0,01)	2.8
Przed progresją: BSC	0,74 (0,02)	
Po progresji: T/T	0,662 (0,058)	
Po progresji BSC	0,662 (0,058)	

2.10 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie PKB wynosi 43 334 zł.³⁷ Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 130 002 zł/QALY bądź LYG. Oszacowania cen progowych zestawiono w perspektywie NFZ oraz wspólnej.

2.11 Analiza wrażliwości

Tak jak każde badanie modelowe także i ta analiza wymagała wielu założeń oraz stosowania danych z różnych źródeł. W celu sprawdzenia zmienności wyników w zależności od wprowadzonych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zbadano wpływ istotnych założeń na wyniki analizy.

Horyzont analizy

W scenariuszu podstawowym horyzont analizy wynosił 10 lat (uznany za horyzont dożywności). Z uwagi na konieczność ekstrapolacji parametrów klinicznych zdecydowano się ocenić wpływ długości horyzontu na końcowe wyniki analizy. Wykonano dwa warianty scenariusza: horyzont równy 8 lat oraz horyzont równy 15 lat.

Zmiana założeń dotyczących ekstrapolacji krzywych PFS, OS, TTD

W ramach analizy wrażliwości przetestowano inne warianty krzywych dopasowania do wyników badań klinicznych. Przeprowadzono trzy warianty analizy:

- krzywa PFS zgodna z rozkładem stratyfikowanym gamma (drugi w kolejności wg kryterium AIC rozkład dopasowany do wyników PFS)

- krzywa OS zgodna z rozkładem log-logistycznym (pierwszy w kolejności wg kryterium AIC, ale nie wybrany w analizie podstawowej z uwagi na wizualną ocenę dopasowania)
- krzywa TTD zgodna z rozkładem uogólnionym gamma (drugi w kolejności wg kryterium AIC rozkład dopasowany do wyników obliczeń TTD)

Rozkład powierzchni ciała

W scenariuszu podstawowym założono estymację rozkładu powierzchni ciała na podstawie skorygowanych danych z badania RECOURSE dostosowanych do realiów polskich, w oparciu o parametry zamieszczone w rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących panitumumabu oraz cetuksymabu. Z uwagi na fakt, że inne parametry kliniczne oszacowano na podstawie połączonych danych z badań II i III fazy (Yoshino 2012 i RECOURSE), w ramach analizy wrażliwości zdecydowano się przetestować wariant estymacji rozkładu powierzchni ciała na podstawie dopasowania zgodnego z rozkładem log-normalnym do danych z połączonych badań klinicznych T/T. Parametry oraz estymację rozkładu opisano w Tab. 84 i Tab. 85.

Tab. 84 Parametry dopasowania rozkładu log-normalnego do estymacji rozkładu powierzchni ciała na podstawie połączonych danych z badań II i III fazy.^{23,24}

Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Średnia	0,549332	0,004286
Odchylenie standardowe	0,133207	0,00303

Tab. 85 Estymacja rozkładu powierzchni ciała na podstawie łącznych danych z badań II i III fazy.²³

Powierzchnia ciała (m ² pc.)	Estymacja rozkładu powierzchni ciała (dopasowanie rozkładu log-normalnego do łącznych danych z badań II i III fazy (RECOURSE))
<1,07	0,01%
1,07 - 1,22	0,41%
1,23 - 1,37	3,49%
1,38 - 1,52	12,42%
1,53 - 1,68	24,59%
1,69 - 1,83	25,08%
1,84 - 1,98	18,22%
1,99 - 2,14	10,15%
2,15 - 2,29	3,82%
≥2,30	1,80%

pc.: powierzchnia ciała

Wariant użyteczności zgodny z dokumentacją NICE

W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wariant zestawu użyteczności jak w rekomendacji NICE dot. oceny efektywności kosztowej terapii T/T.

Dyskontowanie

W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wariant dyskontowania zalecany w wytycznych AOTMiT, tj. 0% dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

Tab. 86 Podsumowanie założeń w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Zmieniony parametr	Wartość/założenie w scenariuszu podstawowym	Zmienione założenie/wartość
Horyzont czasowy analizy	10 lat (dożywotni)	8 lat
		15 lat
Ekstrapolacja krzywej PFS	Rozkład stratyfikowany log-logistyczny	Rozkład stratyfikowany gamma
Ekstrapolacja krzywej OS	Rozkład stratyfikowany log-logistyczny	Rozkład log-logistyczny
Ekstrapolacja krzywej zaprzestania leczenia	Rozkład stratyfikowany uogólniony gamma	Rozkład uogólniony gamma
Rozkład powierzchni ciała	Badanie RECURSE z korektą	Rozkład log-normalny dopasowany do danych z połączonych wyników badań II i III fazy
Użyteczności	Badanie CORRECT, Stein 2014	Zgodnie z rekomendacją NICE
Dyskontowanie	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%

2.12 Analiza probabilistyczna

Analizę probabilistyczną przeprowadzono dla parametrów klinicznych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii oraz parametrów związanych z kosztami i zużyciem zasobów. Parametry dopasowania krzywych OS i PFS były losowane dla każdorazowej iteracji. Dane o zużyciu zasobów oraz koszty losowano zgodnie z rozkładem trójkątnym. Użyteczności oraz parametry redukcji dawki losowano zgodnie z rozkładem beta.

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji. Wszystkie wyniki wygenerowano dla wariantu kosztów z i bez RSS.

2.13 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inny, zalecany warianty dyskontowania (0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych).

2.14 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie wyników analizy (por. Rozdz. 3.1) z wynikami innych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (por. Rozdz. 5, Aneks 7.1).

W analizie ekonomicznej Kimura 2016⁴⁰ porównywano zastosowanie terapii regorafenibem z terapią T/T, a wyniki przedstawiono w formie parametru ICER, interpretowanego jako iloraz inkrementalnych kosztów obu terapii podzielonych przez medianę czasu przeżycia (MST). Z uwagi na fakt, że wyniki analizy dotyczą łącznych kosztów w przeliczeniu na szacowany czas terapii nie można ich w sposób bezpośredni porównać z wynikami niniejszej analizy. Wskazują one jedynie na wyraźnie mniejsze koszty zastosowania terapii T/T w porównaniu z regorafenibem oraz zysk kliniczny w postaci 0,6 MST.

Zarówno w analizie NICE 2016⁴, jak i SMC 2017³², wykorzystywano ten sam co w niniejszej analizie model pola pod krzywą (AUC) oraz zastosowano zbliżone parametry. W rekomendacji NICE oraz SMC uzyskano podobne wartości parametru ICUR (247 236,60 zł/QALY oraz 246 400,66 zł/QALY, zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 13.04.2017 r., por. Rozdz. 5). [REDACTED]

Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań z dłuższym horyzontem obserwacji, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Stosowanie triflurydyny/typiracylu w porównaniu z BSC pozwala na uzyskanie dodatkowego 0,17 QALY i 0,25 LYG. W scenariuszu z RSS stosowanie triflurydyny/typiracylu wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym ok. ■ tys. zł, zaś w scenariuszu bez RSS z dodatkowym kosztem w wysokości ■ tys. zł, w dziesięcioletnim horyzoncie czasowym. Różnica w koszcie całkowitym jest determinowana przede wszystkim kosztem leku. Wartość ICUR dla scenariusza z RSS wyniosła ■ zł/QALY, natomiast bez RSS 251 207,11 zł/QALY. Wartość ICER dla scenariusza z RSS wyniosła ■ zł/LYG, natomiast bez RSS 174 535,23 zł/LYG.

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są nieco większe, na co ma wpływ udział pacjentów w kosztach leczenia przeciwbólowego w ramach BSC i leczenia działań niepożądanych. Wartość ICUR dla scenariusza z RSS wyniosła ■ zł/QALY, natomiast bez RSS 251 255,38 zł/QALY. Wartość ICER dla scenariusza z RSS wyniosła ■ zł/LYG, natomiast bez RSS 174 568,77 zł/LYG.

Zestawienie ogólnych i szczegółowych wyników porównania triflurydyny/typiracylu z BSC, w perspektywie NFZ oraz wspólnej, w wariancie z i bez RSS, przedstawiono odpowiednio w Tab. 87, Tab. 88, Tab. 89, Tab. 90.

Tab. 87 Ogólne wyniki porównania triflurydyny/typiracylu z BSC – p. NFZ.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]	■	11 736,54 zł	■
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LYG	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			■
ICER [zł/LYG]			■
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]	■	11 736,54 zł	■
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LYG	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			251 207,11 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			174 535,23 zł/LYG

Tab. 88 Ogólne wyniki porównania triflurydyny/typiracylu z BSC – p. wspólna.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]	■	11 785,86 zł	■

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LYG	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]		11 785,86 zł	
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LYG	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			251 255,38 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			174 568,77 zł/LYG

Tab. 89 Szczegółowe wyniki porównania triflurydyny/typiracylu z BSC – p. NFZ.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Koszty T/T			
Koszty monitorowania przed progresją*	4 416,49 zł	2 382,42 zł	2 034,08 zł
Koszty monitorowania po progresji*	7 073,07 zł	5 818,82 zł	1 254,25 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	355,41 zł	46,93 zł	308,48 zł
Koszty terminalne	3 439,14 zł	3 488,37 zł	-49,23 zł
Koszty całkowite			
Scenariusz bez RSS			
Koszty T/T			
Koszty monitorowania przed progresją*	4 416,49 zł	2 382,42 zł	2 034,08 zł
Koszty monitorowania po progresji*	7 073,07 zł	5 818,82 zł	1 254,25 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	355,41 zł	46,93 zł	308,48 zł
Koszty terminalne	3 439,14 zł	3 488,37 zł	-49,23 zł
Koszty całkowite			

*W ramach kosztów monitorowania uwzględnione są oprócz kosztów związanych z diagnostyką, hospitalizacjami, przetoczeniami krwi, także koszty wskazywane przez ekspertów w ramach leczenia BSC (w tym paliatywna chemioterapia).

Tab. 90 Szczegółowe wyniki porównania triflurydyny/typiracylu z BSC – p. wspólna.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Koszty T/T			
Koszty monitorowania przed progresją*	4 431,09 zł	2 390,83 zł	2 040,26 zł
Koszty monitorowania po progresji*	7 098,05 zł	5 839,37 zł	1 258,68 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	373,58 zł	67,30 zł	306,28 zł

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Koszty terminalne	3 439,14 zł	3 488,37 zł	-49,23 zł
Koszty całkowite			
Scenariusz bez RSS			
Koszty T/T			
Koszty monitorowania przed progresją*	4 431,09 zł	2 390,83 zł	2 040,26 zł
Koszty monitorowania po progresji*	7 098,05 zł	5 839,37 zł	1 258,68 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	373,58 zł	67,30 zł	306,28 zł
Koszty terminalne	3 439,14 zł	3 488,37 zł	-49,23 zł
Koszty całkowite			

*W ramach kosztów monitorowania uwzględnione są oprócz kosztów związanych z diagnostyką, hospitalizacjami, przetoczeniami krwi, także koszty wskazywane przez ekspertów w ramach leczenia BSC (w tym paliatywna chemioterapia).

3.2 Ceny progowe

W poniższych tabelach zestawiono obliczone ceny progowe dla analizy podstawowej (Tab. 91, Tab. 92).

Tab. 91 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy podstawowej - p. NFZ.

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Próg względem ICUR					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Próg względem ICER					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

Tab. 92 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy podstawowej - p. wspólna.

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Próg względem ICUR					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Próg względem ICER					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

3.3 Wyniki analizy wrażliwości

Wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmiany przyjętych założeń na wyniki analizy.

Wyniki poszczególnych analiz wskazują, że zmiany parametrów i założeń modelu nie zmieniają w znaczący sposób wyników analizy. Największy wpływ na końcowe wyniki odnotowano dla wariantu braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych oraz wariantu ekstrapolacji krzywej OS zgodnie z rozkładem log-logistycznym. Zauważono, że wydłużanie horyzontu analizy nie wpływa na końcowy wynik, a zatem można uznać, że przyjęta wartość horyzontu w scenariuszu podstawowym w wystarczający sposób odzwierciedla horyzont dożywni. Zakres zmian wyników końcowych dla poszczególnych, testowanych wariantów analizy wrażliwości zawierał się w zakresie $\pm 5\%$, co świadczy o wiarygodności i stabilności oszacowań poszczególnych parametrów modelu.

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w tabelach poniżej.

Tab. 93 Zmiana wartości ICUR względem scenariusza podstawowego dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Zmiana względem scenariusza podstawowego			
	Scenariusz bez RSS		Scenariusz z RSS	
	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna
Horyzont analizy 8 lat	1,23%	1,23%	1,23%	1,23%
Horyzont analizy 15 lat	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Ekstrapolacja krzywej PFS	1,27%	1,27%	1,27%	1,27%
Ekstrapolacja krzywej OS	3,57%	3,57%	3,56%	3,56%
Ekstrapolacja krzywej zaprzestania leczenia	-1,84%	-1,84%	-1,84%	-1,84%
Rozkład powierzchni ciała	0,33%	0,33%	0,33%	0,33%
Użyteczności	1,22%	1,22%	1,22%	1,22%
Dyskontowanie	-4,10%	-4,10%	-4,10%	-4,09%

Tab. 94 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa NFZ.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Horyzont 8 lat			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,60	0,43	0,17

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.
Analiza ekonomiczna.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Całkowite LY	0,88	0,63	0,25
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Horyzont 15 lat			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Krzywa PFS zgodna z rozkładem stratyfikowanym gamma			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,60	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Krzywa OS zgodna z rozkładem log-logistycznym			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,44	0,17
Całkowite LY	0,88	0,64	0,24
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Krzywa TTD zgodna z rozkładem uogólnionym gamma			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Rozkład powierzchni ciała: log-normalny dopasowany do połączonych wyników badań II i III fazy			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Użyteczności jak w rekomendacji NICE			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,59	0,42	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Brak dyskontowania			

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,63	0,45	0,18
Całkowite LY	0,92	0,66	0,27
ICUR [zł/QALY]			██████████
ICER [zł/LYG]			██████████

Tab. 95 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa wspólna.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Horyzont 8 lat			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,60	0,43	0,17
Całkowite LY	0,88	0,63	0,25
ICUR [zł/QALY]			██████████
ICER [zł/LYG]			██████████
Horyzont 15 lat			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			██████████
ICER [zł/LYG]			██████████
Krzywa PFS zgodna z rozkładem stratyfikowanym gamma			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,60	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			██████████
ICER [zł/LYG]			██████████
Krzywa OS zgodna z rozkładem log-logistycznym			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,61	0,44	0,17
Całkowite LY	0,88	0,64	0,24
ICUR [zł/QALY]			██████████
ICER [zł/LYG]			██████████
Krzywa TTD zgodna z rozkładem uogólnionym gamma			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			██████████
ICER [zł/LYG]			██████████
Rozkład powierzchni ciała: log-normalny dopasowany do połączonych wyników badań II i III fazy			

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Użyteczności jak w rekomendacji NICE			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,59	0,42	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
Brak dyskontowania			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,63	0,45	0,18
Całkowite LY	0,92	0,66	0,27
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			

Tab. 96 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa NFZ.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Horyzont 8 lat			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,60	0,43	0,17
Całkowite LY	0,88	0,63	0,25
ICUR [zł/QALY]			254 295,07 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			176 771,58 zł/LYG
Horyzont 15 lat			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			251 200,25 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			174 530,27 zł/LYG
Krzywa PFS zgodna z rozkładem stratyfikowanym gamma			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,60	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			254 393,06 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			174 389,55 zł/LYG
Krzywa OS zgodna z rozkładem log-logistycznym			

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,61	0,44	0,17
Całkowite LY	0,88	0,64	0,24
ICUR [zł/QALY]			260 168,18 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			181 105,09 zł/LYG
Krzywa TTD zgodna z rozkładem uogólnionym gamma			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			246 574,70 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			171 316,69 zł/LYG
Rozkład powierzchni ciała: log-normalny dopasowany do połączonych wyników badań II i III fazy			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			252 048,06 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			175 119,51 zł/LYG
Użyteczności jak w rekomendacji NICE			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,59	0,42	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			254 268,85 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			174 535,23 zł/LYG
Brak dyskontowania			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,63	0,45	0,18
Całkowite LY	0,92	0,66	0,27
ICUR [zł/QALY]			240 904,65 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			167 121,53 zł/LYG

Tab. 97 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa wspólna.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Horyzont 8 lat			
Całkowite koszty [zł]	██████████	██████████	██████████
Całkowite QALY	0,60	0,43	0,17
Całkowite LY	0,88	0,63	0,25
ICUR [zł/QALY]			254 343,23 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			176 805,06 zł/LYG
Horyzont 15 lat			

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.
Analiza ekonomiczna.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			251 248,52 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			174 563,81 zł/LYG
Krzywa PFS zgodna z rozkładem stratyfikowanym gamma			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,60	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			254 441,99 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			174 423,09 zł/LYG
Krzywa OS zgodna z rozkładem log-logistycznym			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,44	0,17
Całkowite LY	0,88	0,64	0,24
ICUR [zł/QALY]			260 215,91 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			181 138,31 zł/LYG
Krzywa TTD zgodna z rozkładem uogólnionym gamma			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			246 622,97 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			171 350,23 zł/LYG
Rozkład powierzchni ciała: log-normalny dopasowany do połączonych wyników badań II i III fazy			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,61	0,43	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			252 096,33 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			175 153,05 zł/LYG
Użyteczności jak w rekomendacji NICE			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,59	0,42	0,17
Całkowite LY	0,89	0,64	0,25
ICUR [zł/QALY]			254 317,71 zł/QALY
ICER [zł/LYG]			174 568,77 zł/LYG
Brak dyskontowania			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY	0,63	0,45	0,18
Całkowite LY	0,92	0,66	0,27
ICUR [zł/QALY]			240 955,32 zł/QALY

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
ICER [zł/LYG]			167 156,68 zł/LYG

Tab. 98 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. NFZ, próg względem ICUR.

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Horyzont 8 lat					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Horyzont 15 lat					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa PFS zgodna z rozkładem stratyfikowanym gamma					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa OS zgodna z rozkładem log-logistycznym					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa TTD zgodna z rozkładem uogólnionym gamma					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Rozkład powierzchni ciała: log-normalny dopasowany do połączonych wyników badań II i III fazy					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Użyteczności jak w rekomendacji NICE					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Brak dyskontowania					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

Tab. 99 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. NFZ, próg względem ICER.

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Horyzont 8 lat					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Horyzont 15 lat					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa PFS zgodna z rozkładem stratyfikowanym gamma					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa OS zgodna z rozkładem log-logistycznym					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa TTD zgodna z rozkładem uogólnionym gamma					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Rozkład powierzchni ciała: log-normalny dopasowany do połączonych wyników badań II i III fazy					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Użyteczności jak w rekomendacji NICE					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Brak dyskontowania					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

Tab. 100 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. wspólna, próg względem ICUR.

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Horyzont 8 lat					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Horyzont 15 lat					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa PFS zgodna z rozkładem stratyfikowanym gamma					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa OS zgodna z rozkładem log-logistycznym					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa TTD zgodna z rozkładem uogólnionym gamma					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Rozkład powierzchni ciała: log-normalny dopasowany do połączonych wyników badań II i III fazy					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Użyteczności jak w rekomendacji NICE					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Brak dyskontowania					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

Tab. 101 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. wspólna, próg względem ICER.

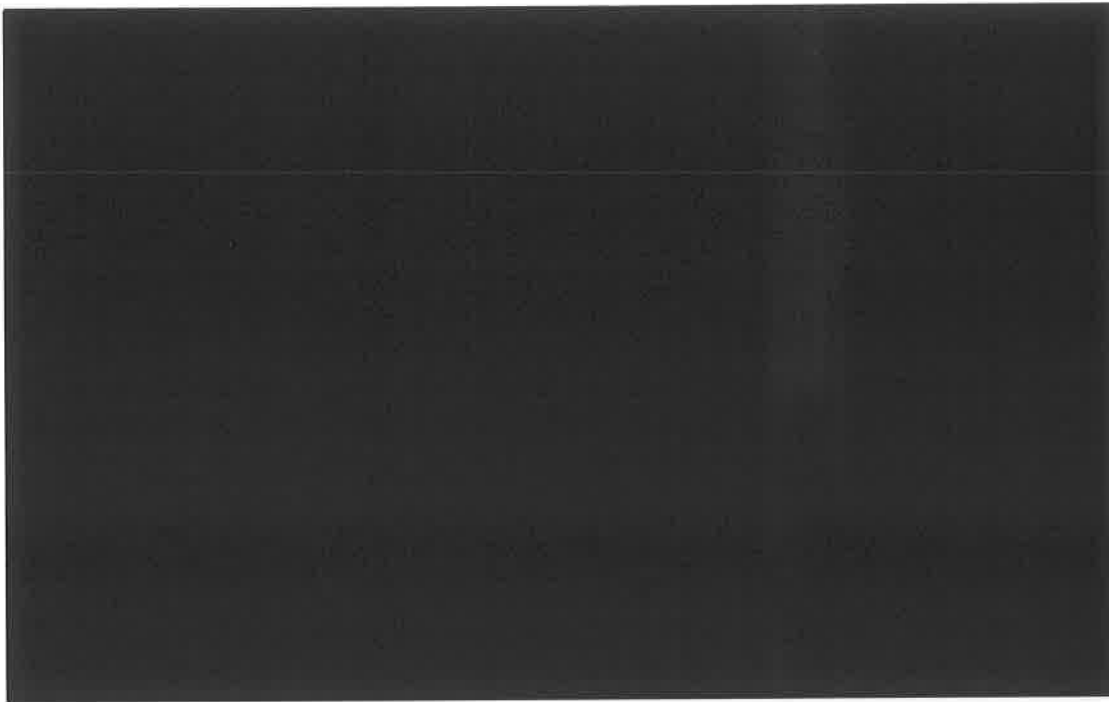
Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Horyzont 8 lat					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Horyzont 15 lat					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa PFS zgodna z rozkładem stratyfikowanym gamma					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa OS zgodna z rozkładem log-logistycznym					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Krzywa TTD zgodna z rozkładem uogólnionym gamma					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Rozkład powierzchni ciała: log-normalny dopasowany do połączonych wyników badań II i III fazy					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Użyteczności jak w rekomendacji NICE					

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300	██████████	██████████	██████████	██████████
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900	██████████	██████████	██████████	██████████
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400	██████████	██████████	██████████	██████████
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200	██████████	██████████	██████████	██████████
Brak dyskontowania					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300	██████████	██████████	██████████	██████████
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900	██████████	██████████	██████████	██████████
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400	██████████	██████████	██████████	██████████
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200	██████████	██████████	██████████	██████████

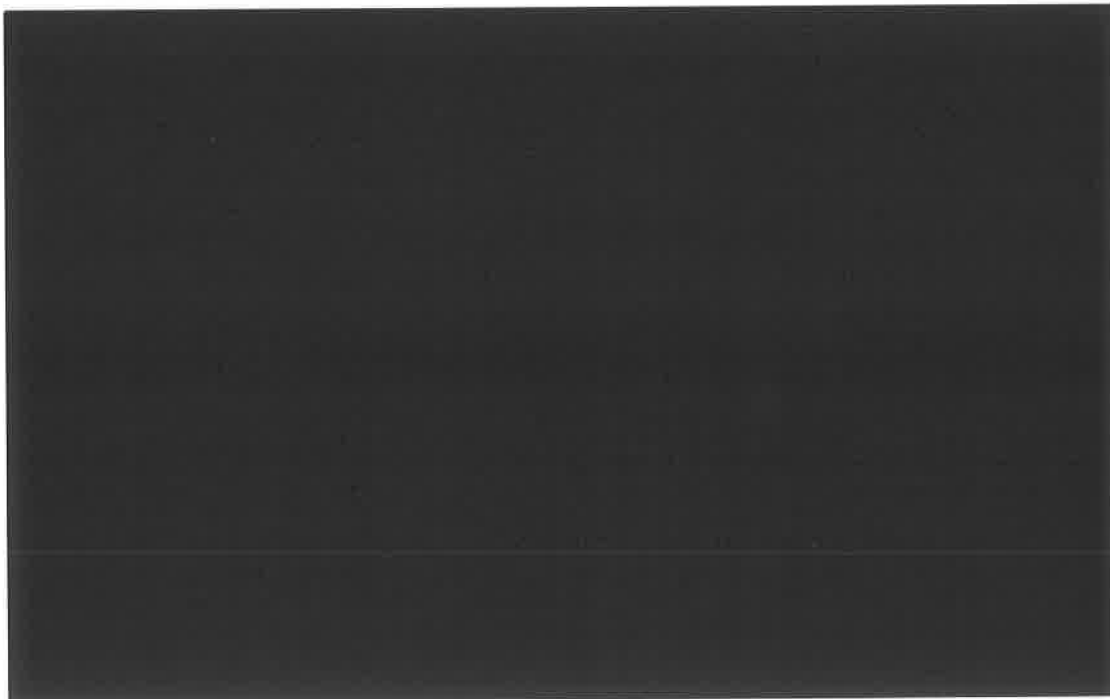
3.4 Wyniki analizy probabilistycznej

Na poniższych rycinach zamieszczono wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ (Ryc. 7 – Ryc. 14) oraz wspólnej (Ryc. 15 – Ryc. 22). Zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, wyniki poszczególnych iteracji względem ICUR znajdują się powyżej obecnego progu efektywności kosztowej. Częściowo pod progiem znajdują się z kolei wyniki z perspektywy NFZ i wspólnej względem ICER.

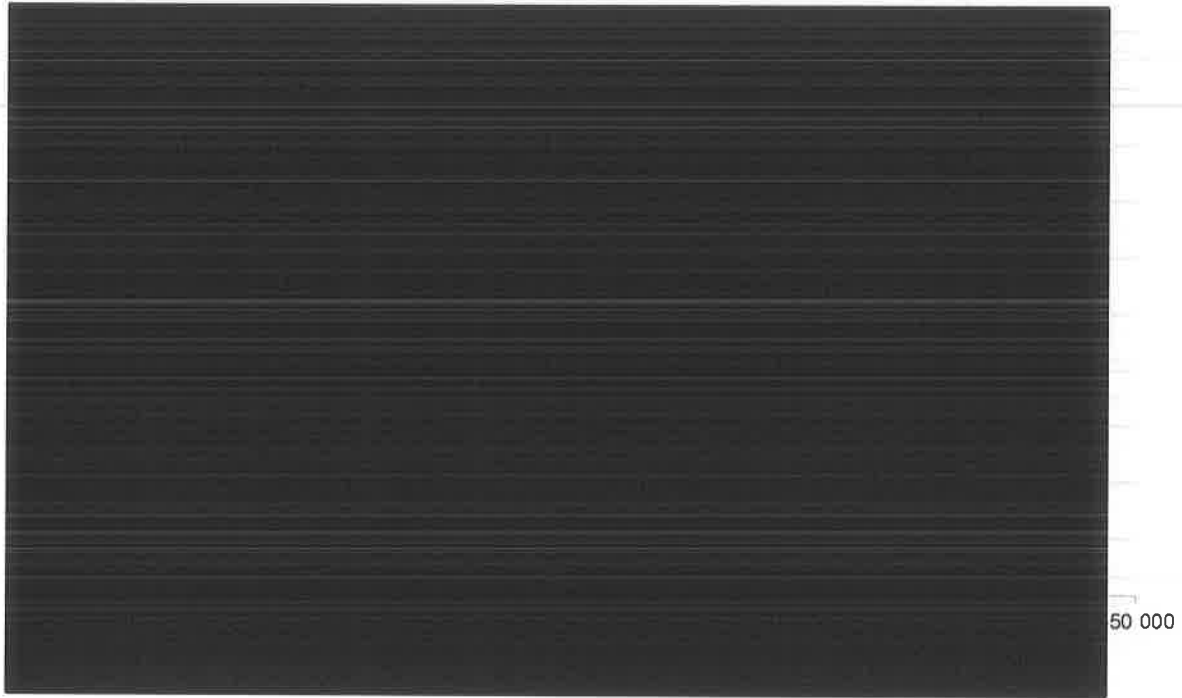
Ryc. 7 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (z RSS względem progu ICUR).



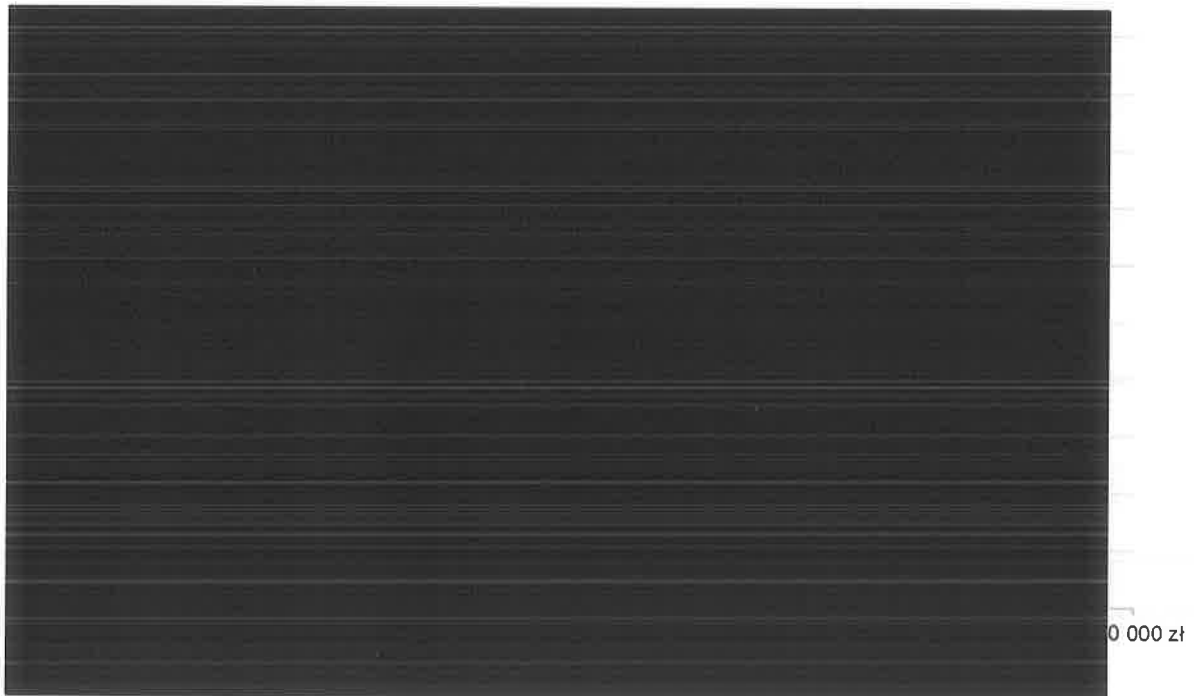
Ryc. 8 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (z RSS względem progu ICER).



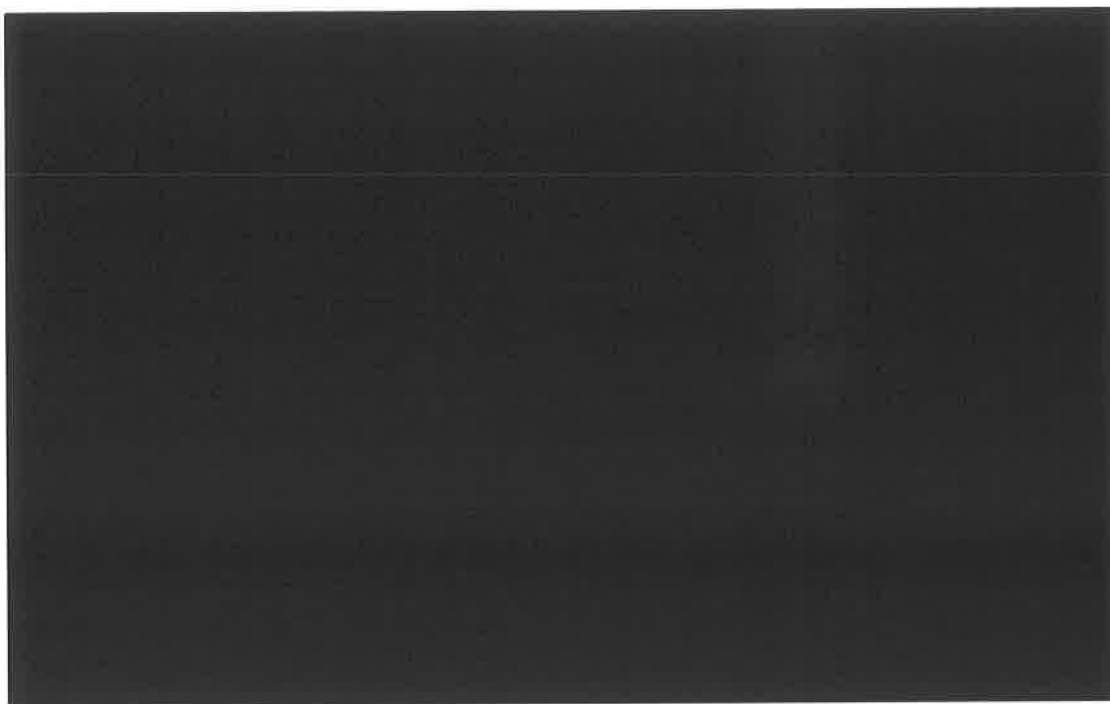
Ryc. 9 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (z RSS względem progu ICUR).



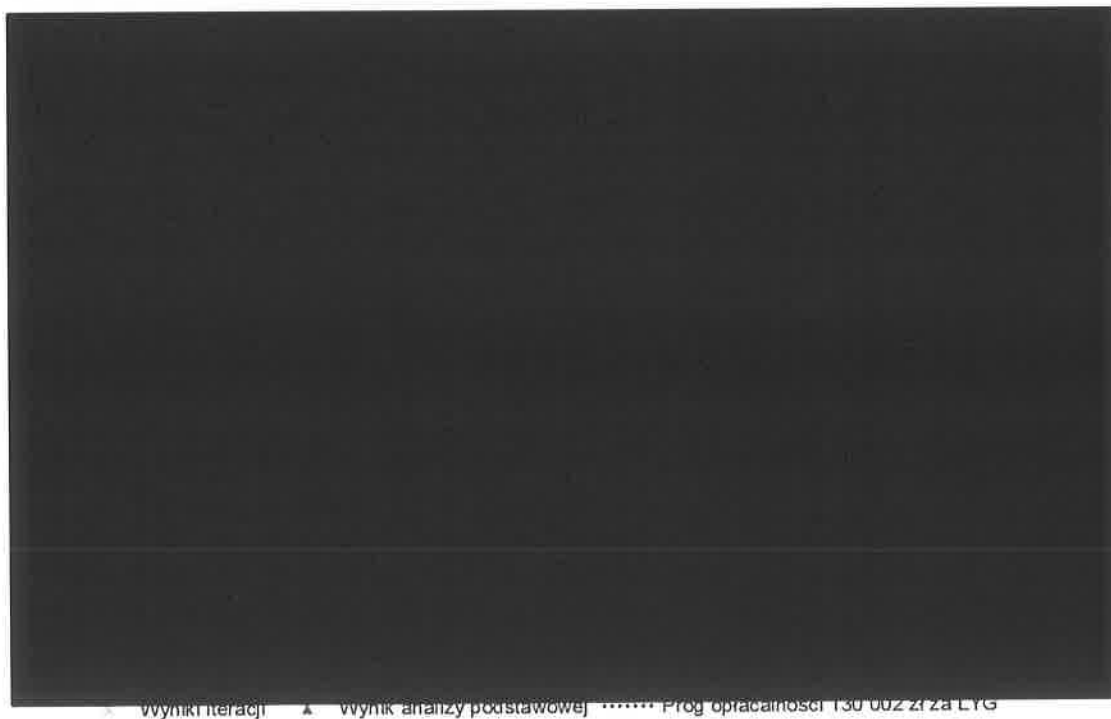
Ryc. 10 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (z RSS względem progu ICER).



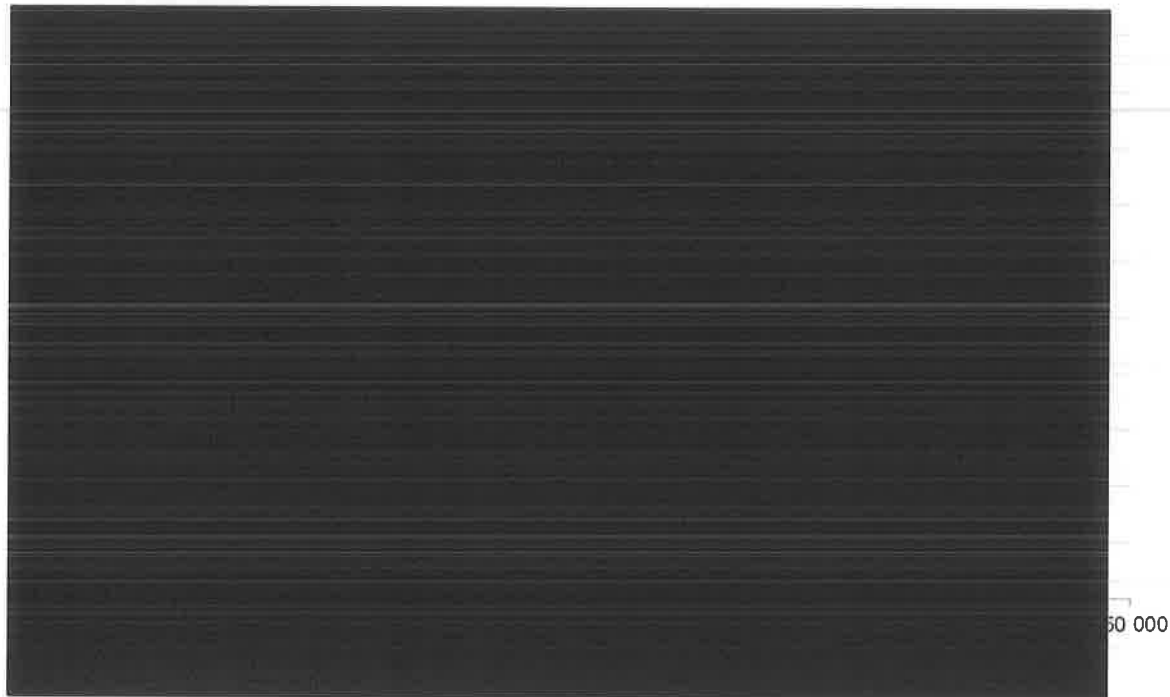
Ryc. 11 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (bez RSS względem progu ICUR).



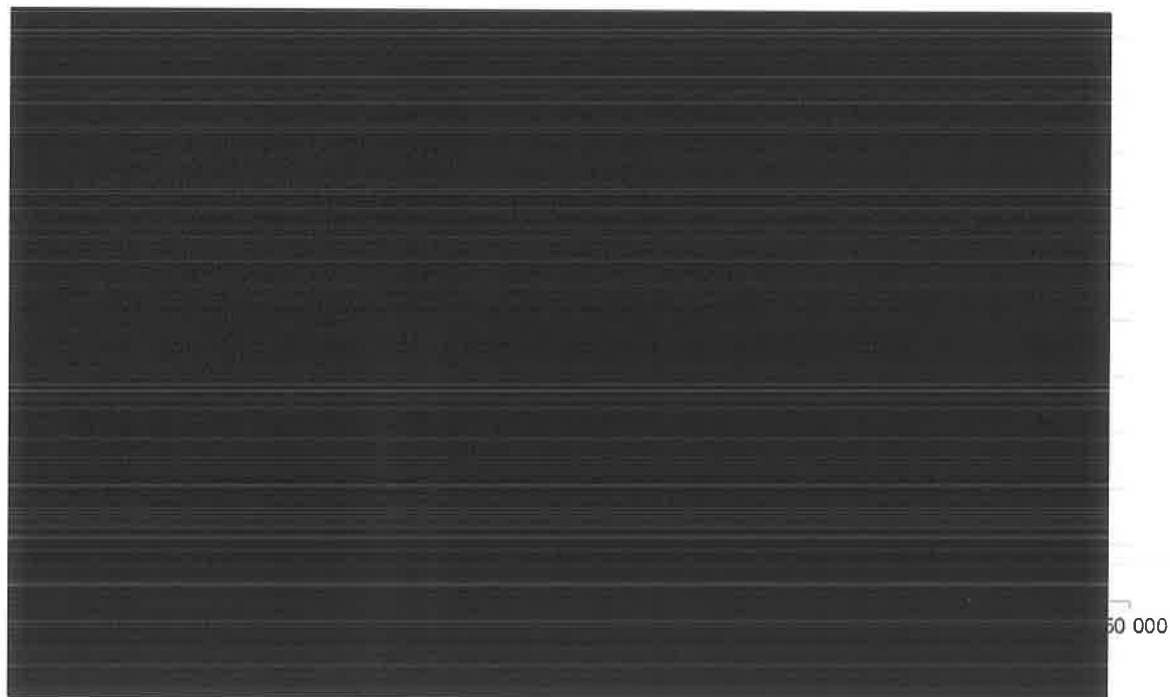
Ryc. 12 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (bez RSS względem progu ICER).



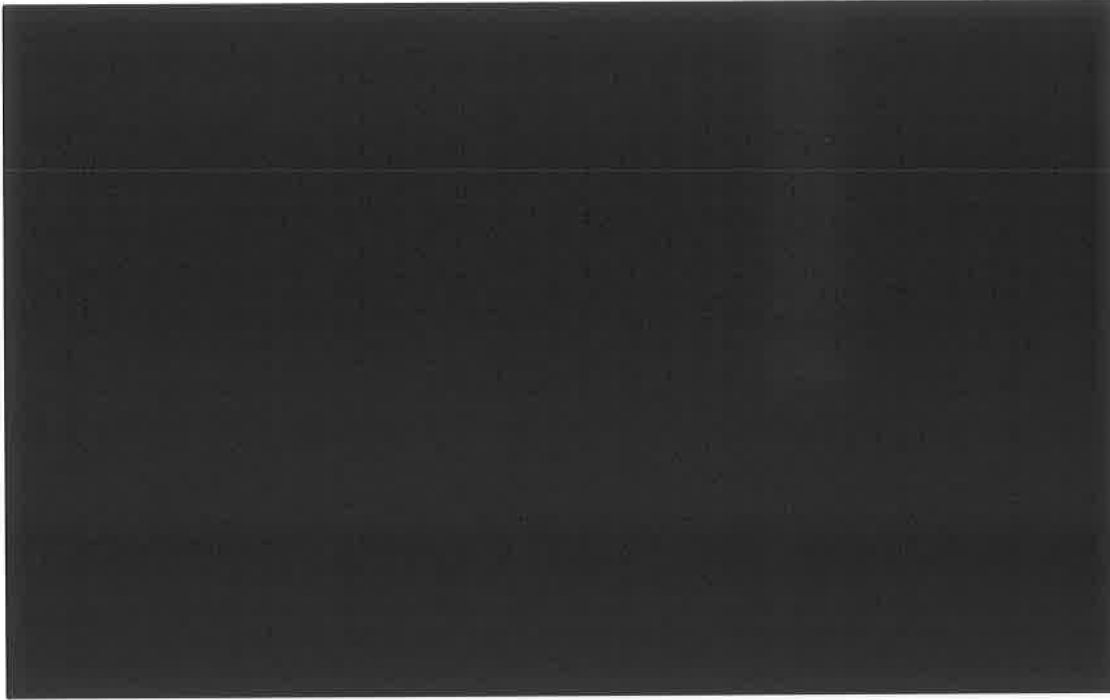
Ryc. 13 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (bez RSS względem ICUR).



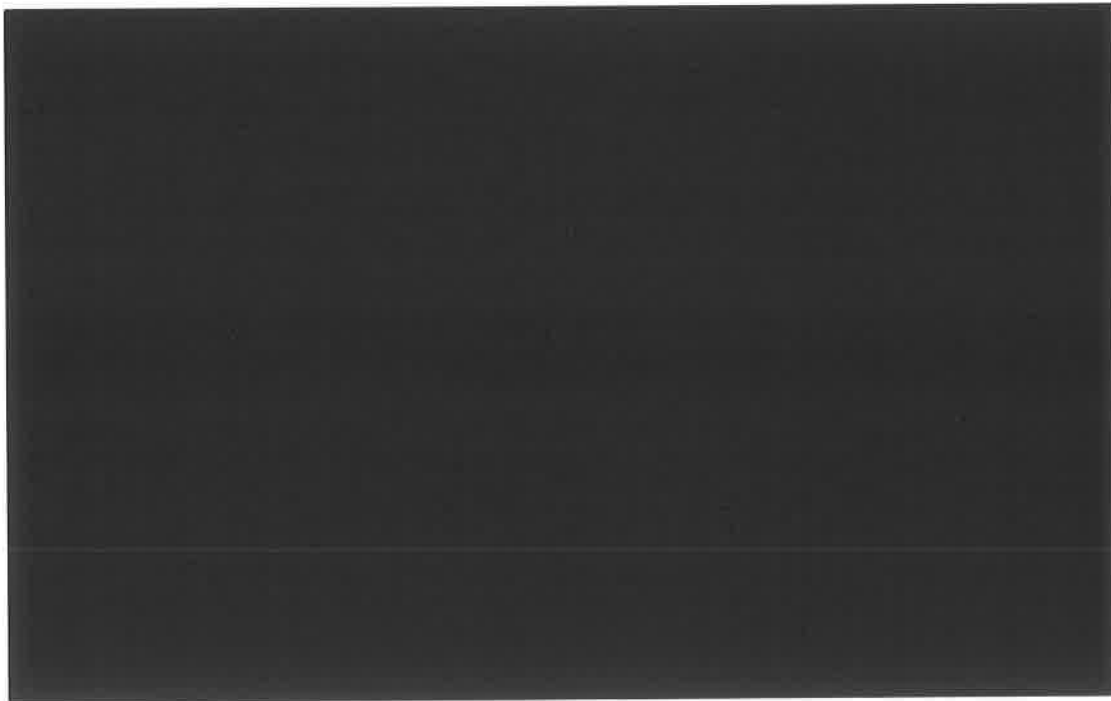
Ryc. 14 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (bez RSS względem ICER).



Ryc. 15 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (z RSS względem ICUR).

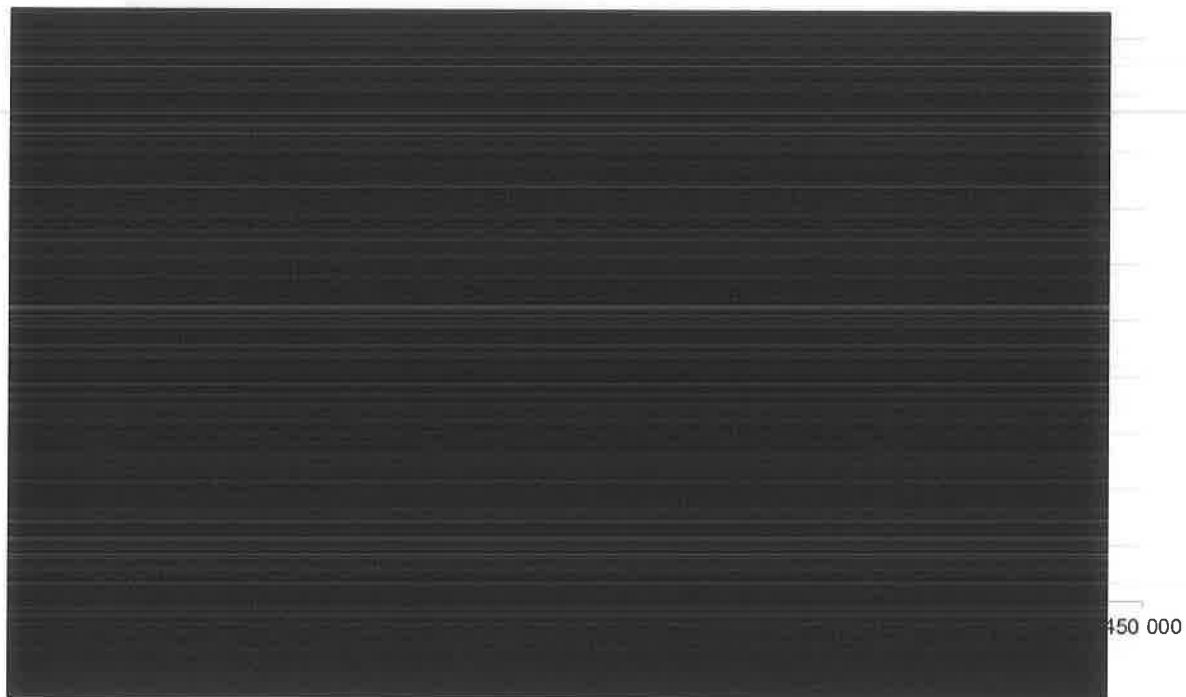


Ryc. 16 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (z RSS względem ICER).

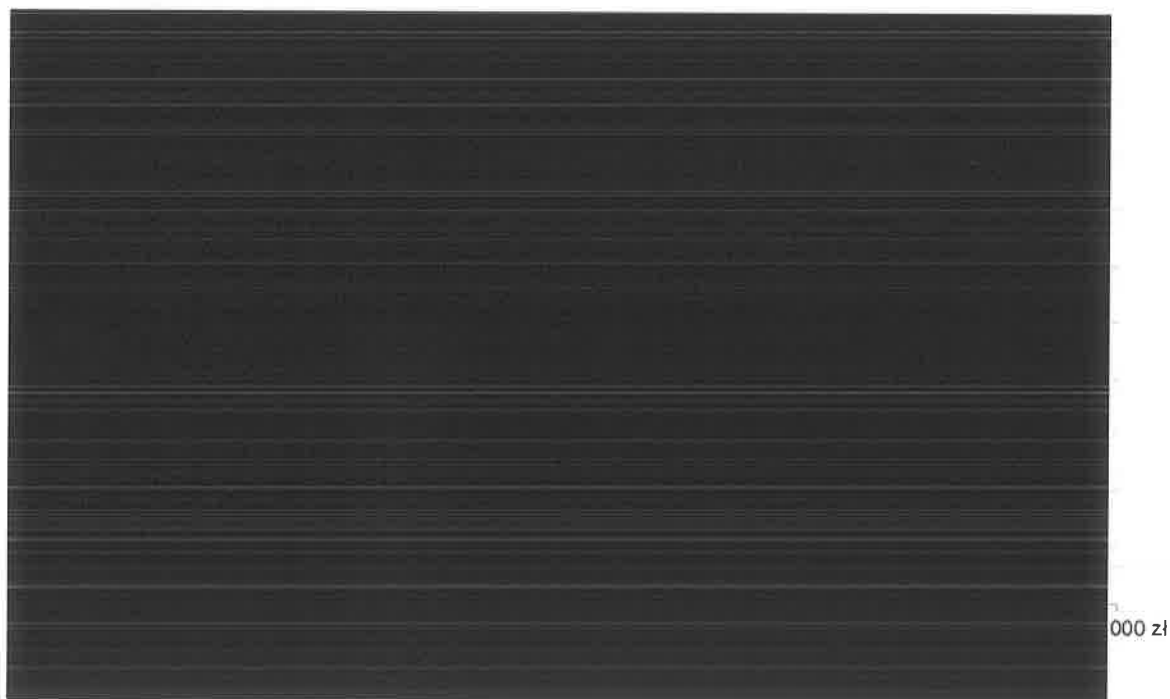


× Wyniki iteracji ▲ Wynik analizy podstawowej Próg opłacalności 130 002 zł za LYG

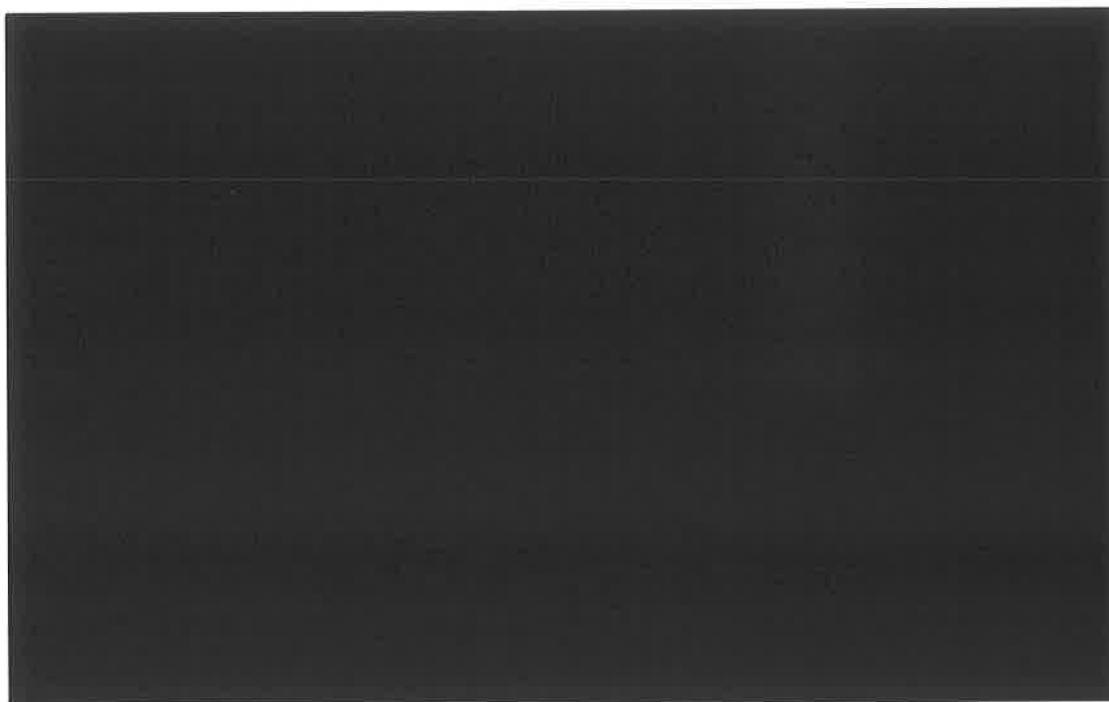
Ryc. 17 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (z RSS względem ICUR).



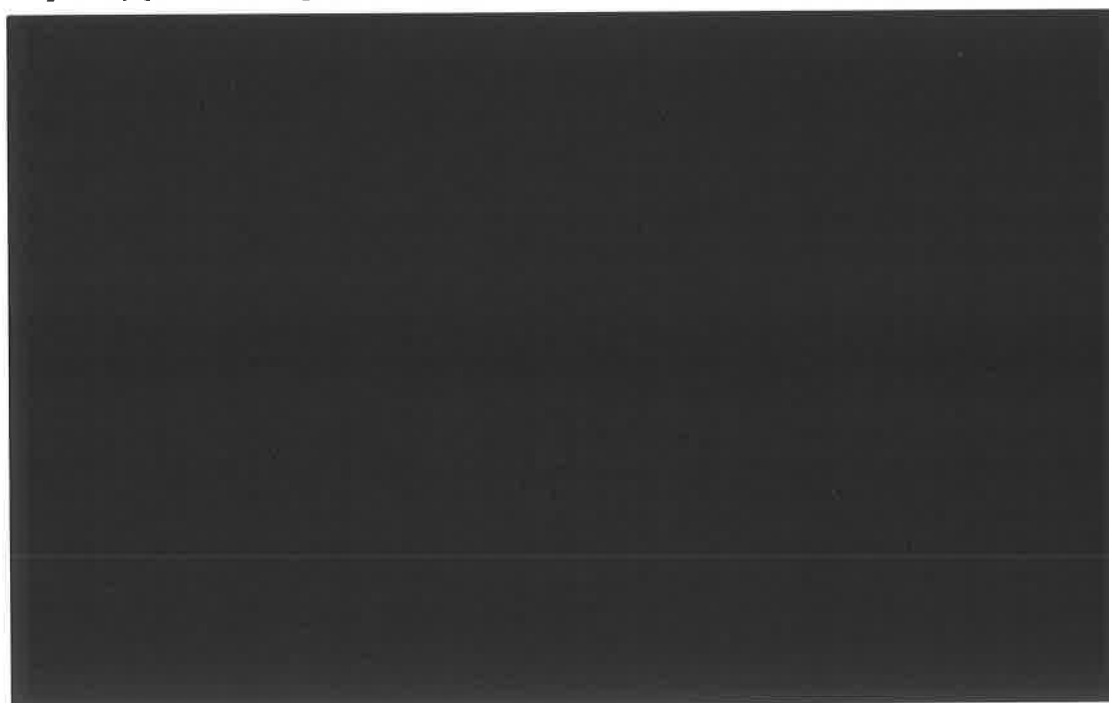
Ryc. 18 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (z RSS względem ICER).



Ryc. 19 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (bez RSS względem ICUR).

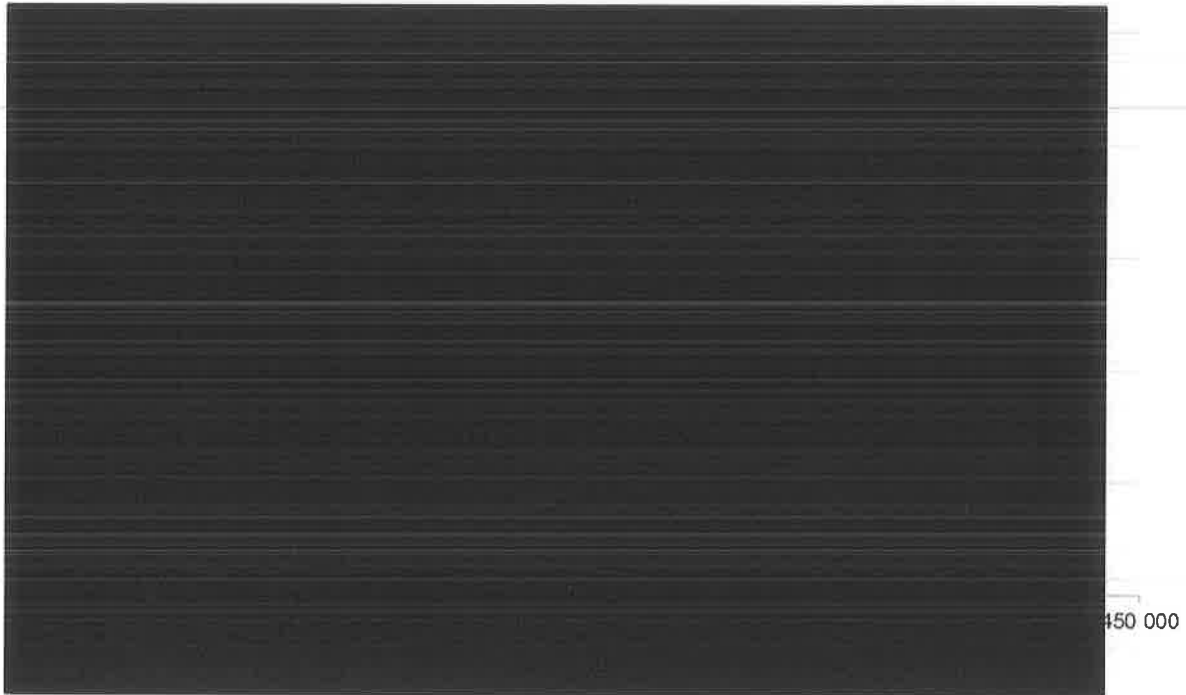


Ryc. 20 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (bez RSS względem ICER).

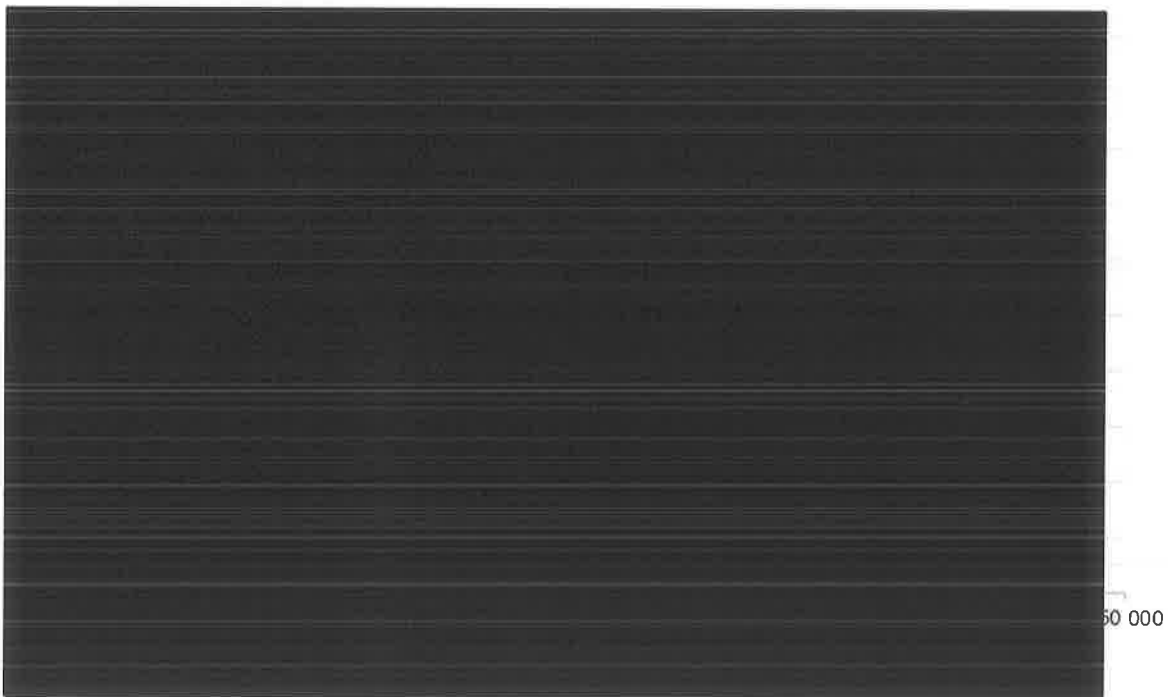


☒ Wyniki iteracji ▲ Wynik analizy podstawowej Próg opłacalności 130 002 zł za LYG

Ryc. 21 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (bez RSS względem ICUR).



Ryc. 22 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (bez RSS względem ICER).



4 OGRANICZENIA

Za jedno z ograniczeń analizy można uznać charakterystykę leczenia w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). W badaniach klinicznych uwzględnianych w niniejszej analizie, tj. badaniach II i III fazy (Yoshino 2012, RE COURSE) nie opisano precyzyjnie sposobu leczenia i monitorowania pacjentów w ramach BSC. Z tego powodu zdecydowano się przeprowadzić dedykowane badanie ankietowe, w którym poproszono ekspertów klinicznych o scharakteryzowanie terapii rozumianej jako BSC, stosowanej wśród populacji polskich pacjentów. Dzięki temu w ramach oszacowania kosztów leczenia w BSC wzięto pod uwagę parametry uwzględniające polską praktykę kliniczną. Eksperti wskazali, że u części pacjentów oprócz leczenia przeciwbólowego, opieki stomijnej i innych terapii jest także stosowana paliatywna chemioterapia, której nie stosowali pacjenci w badaniach Yoshino 2012 i RE COURSE. Efektywność takiego postępowania w analizowanym wskazaniu nie znajduje jednak oparcia w dowodach EBM, dlatego też zdecydowano się uwzględnić parametry kliniczne związane z efektem leczenia T/T zgodnie z wynikami badań klinicznych, ponieważ brak jest wiarygodnych źródeł pozwalających na przyjęcie założeń alternatywnych. Parametry kosztowe oszacowano na podstawie wyników przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych. Uznano, że przyjęcie takiego założenia oraz uwzględnienie charakterystyki BSC z polskiej praktyki klinicznej będzie najbardziej wiarygodnym oszacowaniem wyników i kosztów leczenia wyłącznie terapią podtrzymującą.

Inne ograniczenie analizy związane jest z oszacowaniem zużycia T/T na podstawie rozkładu powierzchni ciała. W randomizowanym badaniu III fazy (RE COURSE) średnia wartość powierzchni ciała wynosiła \blacksquare m². Zdecydowano się jednak wprowadzić korektę do bezpośrednich danych pacjentów badania RE COURSE, dzięki której średnia wartość powierzchni ciała zmniejszyła się do 1,73 m². Korektę tę oszacowano na podstawie danych o średniej powierzchni ciała uwzględnianych w rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących cetuksymabu i panitumumabu w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego. W przytoczonych rekomendacjach średnia wartość powierzchni ciała dotyczyła populacji leczonej w ramach III linii leczenia, a z kolei terapia T/T, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, stosowana będzie na tym samym etapie (u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem) lub w kolejnej linii leczenia, po terapii z wykorzystaniem cetuksymabu lub panitumumabu (u pacjentów kwalifikujących się do tych leków). Wśród pacjentów z rakiem jelita grubego wraz z postępem choroby następuje spadek masy ciała, a co za tym idzie zmniejszenie powierzchni ciała. Uzasadnione jest więc założenie, iż pacjenci leczeni w ramach programu lekowego T/T charakteryzować się będą powierzchnią ciała nie większą niż pacjenci leczeni cetuksymabem i panitumumabem, co jest równocześnie założeniem konserwatywnym.

W analizie w ramach szacowania kosztów leków niezbędne było uwzględnienie danych refundacyjnych NFZ w celu określenia ważonych kosztów za mg poszczególnych substancji czynnych. Uwzględniono dane za okres styczeń – listopad 2016 r. Pomimo faktu, iż do dnia składania wniosku udostępnione zostały dane refundacyjne dla kolejnych miesięcy, nie aktualizowano wyników analizy. Zdecydowano się przyjąć takie założenie, ponieważ różnice w wynikach ważonych kosztów za mg byłyby nieznaczne i nie wpłynęłyby to w istotny sposób na wyniki końcowe całego raportu.

5 DYSKUSJA

Metody

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), wykorzystując dostarczony przez Wnioskodawcę model pola pod krzywą (AUC). Ze względu na ograniczoną przydatność pomiaru jakości życia w analizowanym stadium choroby nowotworowej równolegle przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (CEA) z miarą efektów klinicznych w postaci zyskanych lat życia (LYG), co znajduje umocowanie w brzmieniu art. 35 ust. 7 pkt 3 lit e) w związku z art. 12 pkt 13 Ustawy o refundacji oraz art. 5 pkt 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, a także w wytycznych agencji AOTMiT z 2016 r. (pkt 4.4).

Analiza w scenariuszu podstawowym wykonana została w 10-letnim horyzoncie czasowym, który w praktyce odpowiada horyzontowi dożywnotniemu ze względu na zaawansowane stadium choroby. Przyjęty horyzont pozwala zatem na obserwację skutków terapii w ciągu całego życia modelowanej kohorty. W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz uwzględniający zmniejszenie i zwiększenie horyzontu czasowego, jednak z uwagi na fakt, że terapia w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie całkowite chorych, należy mieć na uwadze, że skracanie horyzontu nie ma uzasadnienia klinicznego.

Efektywność kosztową terapii triflurydyną/typiracylem (T/T) dodanej do najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) porównano z efektywnością kosztową zastosowania wyłącznie BSC (leki refundowane w ramach najlepszej terapii podtrzymującej w Polsce). Charakterystykę BSC sporządzono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych wyrażone w dedykowanym badaniu ankietowym. Szczegółowy opis komparatora zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku.³⁸

W analizie wykorzystano dane o skuteczności klinicznej terapii T/T w postaci krzywych OS i PFS dla połączonych wyników (ang. *pooled trial data*) z randomizowanych badań klinicznych II (Yoshino 2012) i III fazy (RECOURSE). W badaniach tych porównywano skuteczność zastosowania terapii T/T oraz BSC w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie terapii BSC (placebo + BSC). Parametry kliniczne uzyskano zatem z bezpośredniego porównania obu terapii w badaniach randomizowanych, co istotnie zwiększa wiarygodność wyników (zgodnie z zasadami EBM jest to najlepsze możliwe źródło danych nt. efektu leczenia). Ponadto w analizie wykorzystano parametry dotyczące czasu do zakończenia leczenia, rozkładu powierzchni ciała (na podstawie wyników z badania RECOURSE z korektą uwzględniającą spadek masy ciała chorych w wysokim stadium zaawansowania choroby) oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Zużycie zasobów zróżnicowano w zależności od stanu zdrowia (przed i po progresji) oraz rodzaju terapii. Oszacowanie przeprowadzono na podstawie opinii od ekspertów

klinicznych z dedykowanego badania ankietowego. Koszty jednostkowe ustalono w oparciu o informacje zamieszczone na stronach NFZ oraz Ministerstwa Zdrowia. W ramach oszacowania kosztów leczenia terapią T/T brano pod uwagę koszty związane z nabyciem leku oraz koszty kwalifikacji i monitorowania w zaproponowanym programie lekowym (PL). U pacjentów leczonych T/T uwzględniano także koszty związane z BSC, dotyczące leczenia przeciwbólowego, opieki stomijnej, radioterapii itp. Pacjenci leczeni wyłącznie BSC oprócz wspomnianych kosztów mieli uwzględnione także koszty porad specjalistycznych, badań obrazowych oraz paliatywnej chemioterapii. Zarówno wśród chorych leczonych T/T i BSC, jak i leczonych wyłącznie BSC, uwzględniono koszty hospitalizacji, wykonania przetoczenia krwi, koszty terminalne oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych wykonano przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu. Ostatecznie w analizie przywołano wybór użyteczności zgodny z wnioskiem złożonym do brytyjskiej agencji NICE (dla stanów przed progresją na podstawie randomizowanego badania CORRECT) oraz z uwzględnieniem badania pierwotnego, w którym ustalano wartość użyteczności dla stanu bez leczenia po progresji (Stein 2014). W obu badaniach wartości użyteczności ustalono metodą pośrednią na podstawie wyników oceny jakości życia przeprowadzonej z użyciem kwestionariusza EQ-5D. Wariant innego zestawu użyteczności, bazującego wyłącznie na podejściu zgodnym z przedstawionym w rekomendacji NICE, przetestowano w analizie wrażliwości.

Wyniki

Zastosowanie triflurydyny/typiracylu w porównaniu z BSC pozwala na uzyskanie dodatkowego 0,17 QALY i 0,25 LY. W scenariuszu z RSS stosowanie triflurydyny/typiracylu wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym ok. ■ tys. zł, zaś w scenariuszu bez RSS z dodatkowym kosztem w wysokości ■ tys. zł, w dziesięcioletnim horyzoncie czasowym. Różnica w koszcie całkowitym jest determinowana przede wszystkim kosztem leku. Wartość ICUR dla scenariusza z RSS wyniosła ■ zł/QALY, natomiast bez RSS 251 207,11 zł/QALY. Wartość ICER dla scenariusza z RSS wyniosła ■ zł/LYG, natomiast bez RSS 174 535,23 zł/LYG.

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są nieco wyższe, na co ma wpływ udział pacjentów w kosztach leczenia przeciwbólowego w ramach BSC i leczenia działań niepożądanych.

Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla terapii T/T odnaleziono i zakwalifikowano 3 publikacje raportującą wyniki analizy ekonomicznej, przy czym dwie z nich dotyczyły rekomendacji agencji HTA (NICE i SMC). Poniżej zestawiono najważniejsze wyniki każdej z nich.

Kimura 2016

W analizie kosztów-efektywności porównywano zastosowanie terapii regorafenibem z terapią T/T u pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem jelita grubego. Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów z Japonii. Wyniki przedstawiono w formie parametru ICER interpretowanego jako iloraz inkrementalnych kosztów obu terapii podzielonych przez medianę czasu przeżycia (ang. *median survival time*, MST). Nie uwzględniono dyskontowania z uwagi na horyzont czasowy analizy krótszy niż 1 rok. Parametry kliniczne zaczerpnięto z randomizowanych badań dla obu terapii, tj. badania CORRECT oraz RECOURSE.

Wyniki analizy (Tab. 102) wskazują, że stosowanie terapii T/T wiąże się z dodatkowymi korzyściami zdrowotnymi (MST: 7,1 mies. vs. 6,4 mies.) oraz mniejszym łącznym kosztem terapii na pacjenta (w przeliczeniu na PLN przy kursie NBP z dnia 13.04.2017 r. równym 3,6581 PLN za 100 JPY; 13 578,82 PLN vs. 25 801,69 PLN).

Tab. 102 Wyniki analizy ekonomicznej Kimura 2016.⁴⁰

	Regorafenib	T/T
Koszty/os. [¥]	¥705,330.3	¥371,198.7
MST [mies.]	6,4	7,1
CER [¥/MST]	¥110,207.9	¥52,281.5
Koszty/os. [PLN]	25 801,69 zł	13 578,82 zł
CER [PLN/mies.]	4 031,52 zł/mies.	1 912,51 zł/mies.
ICER (regorafenib vs. T/T) [¥/MST]	¥477,330.9/MST	
ICER (regorafenib vs. T/T) [PLN/MST]	17 461,24 zł/mies.	

100 ¥ = 3,6581 PLN (średni kurs NBP z dnia 13.04.2017)³⁹

NICE 2016

Preparat Lonsurf® otrzymał pozytywną rekomendację NICE dotyczącą zastosowania u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (wskazanie zgodne ze wskazaniem wnioskowanym w niniejszym raporcie). W ramach wniosku do agencji wykonano analizę ekonomiczną w oparciu o model AUC (niniejsza analiza stanowi lokalną adaptację modelu złożonego i ocenianego przez NICE) z 1-dniowymi cyklami w 10-letnim horyzoncie czasowym (interpretowanym jako horyzont dożywotni z uwagi na rokowania pacjentów w zaawansowanym stadium choroby). Parametry kliniczne zaczerpnięto z połączonych wyników badań klinicznych T/T (badanie II fazy i badanie III fazy). Użyteczności zidentyfikowano w ramach wykonanego przeglądu systematycznego. Koszty i zużycie zasobów szacowano w oparciu o dane brytyjskiego

systemu ochrony zdrowia. W Tab. 103 zamieszczony wynik analizy w postaci parametru ICER i na podstawie średniego kursu funta oszacowano jego wartość w PLN.

Tab. 103 Wynik analizy ekonomicznej NICE 2016.⁴

	ICER (£/QALY)	ICER (PLN/QALY)
Wskazana przez Komisję wartość ICER w rekomendacji NICE	£49,392	247 236,60

1 £ = 5,0056 PLN (średni kurs NBP z dnia 13.04.2017)³⁹

SMC 2017

Terapia z zastosowaniem T/T w połączeniu z BSC otrzymała pozytywną rekomendację szkockiej agencji SMC u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (wskazanie zgodne ze wskazaniem wnioskowanym w niniejszym raporcie). W ramach wniosku przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w 10-letnim horyzoncie czasowym (analogiczny model do tego wykorzystywanego w agencji NICE oraz w niniejszej analizie). Parametry kliniczne zaczerpnięto z połączonych wyników badań klinicznych T/T (badanie II fazy i badanie III fazy). Wykorzystano zestaw użyteczności oszacowany w badaniu CORRECT dotyczącym oceny efektywności klinicznej regorafenibu. W Tab. 104 zamieszczono wynik analizy w postaci parametru ICER i na podstawie średniego kursu funta oszacowano jego wartość w PLN.

Tab. 104 Wyniki analizy ekonomicznej SMC 2017.³²

	T/T (£/QALY)	T/T (PLN/QALY)
Inkrementalne koszty	£8,197	41 030,90
Inkrementalne QALY	0,17	0,17
ICER	£49,225	246 400,66

1 £ = 5,0056 PLN (średni kurs NBP z dnia 13.04.2017)³⁹

6 WNIOSKI

Stosowanie triflurydyny/typiracylu pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu do dotychczas stosowanego leczenia. Wynika to z wykazanego w badaniach RCT istotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji chorych.

Dodanie preparatu Lonsurf® do BSC wiąże się z dodatkowym kosztem wynikającym w głównej mierze z kosztu substancji czynnej, ale także z większym kosztem monitorowania i leczenia działań niepożądanych. Oszczędności w kosztach związane są ze zmniejszeniem kosztów terminalnych.

[REDACTED]

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania triflurydyny/typiracylu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 08.03.2017;
- Cochrane Library: do 08.03.2017.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (Ł.O.), a następnie sprawdzona przez drugiego (K.M.). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 105, Tab. 106). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (Ł.O., K.M.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 23).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego
<i>Rodzaj interwencji:</i>	triflurydyna/typiracyl
<i>Porównanie:</i>	najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 105 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych triflurydyny/typiracylu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 08.03.2017.

1.	"Trifluridine"[Mesh]	436
2.	Trifluridine	508
3.	#1 or #2	508
4.	tipiracil	48
5.	#3 and #4	47
6.	lonsurf	23
7.	"TAS 102" [Supplementary Concept]	49
8.	TAS-102	103
9.	TAS102	104
10.	#7 or #8 or #9	104
11.	#5 or #6 or #10	116
12.	"Models, Economic"[MeSH]	12155
13.	"economic analysis" [tw]	3921
14.	"economic" [tw]	187486
15.	"cost" [tw]	405660
16.	"costs" [tw]	221715
17.	"pharmacoeconomic" [tw]	2540
18.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	634690
19.	#11 AND #18	3

Tab. 106 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych triflurydyny/typiracylu, w bazie Cochrane, na dzień 08.03.2017

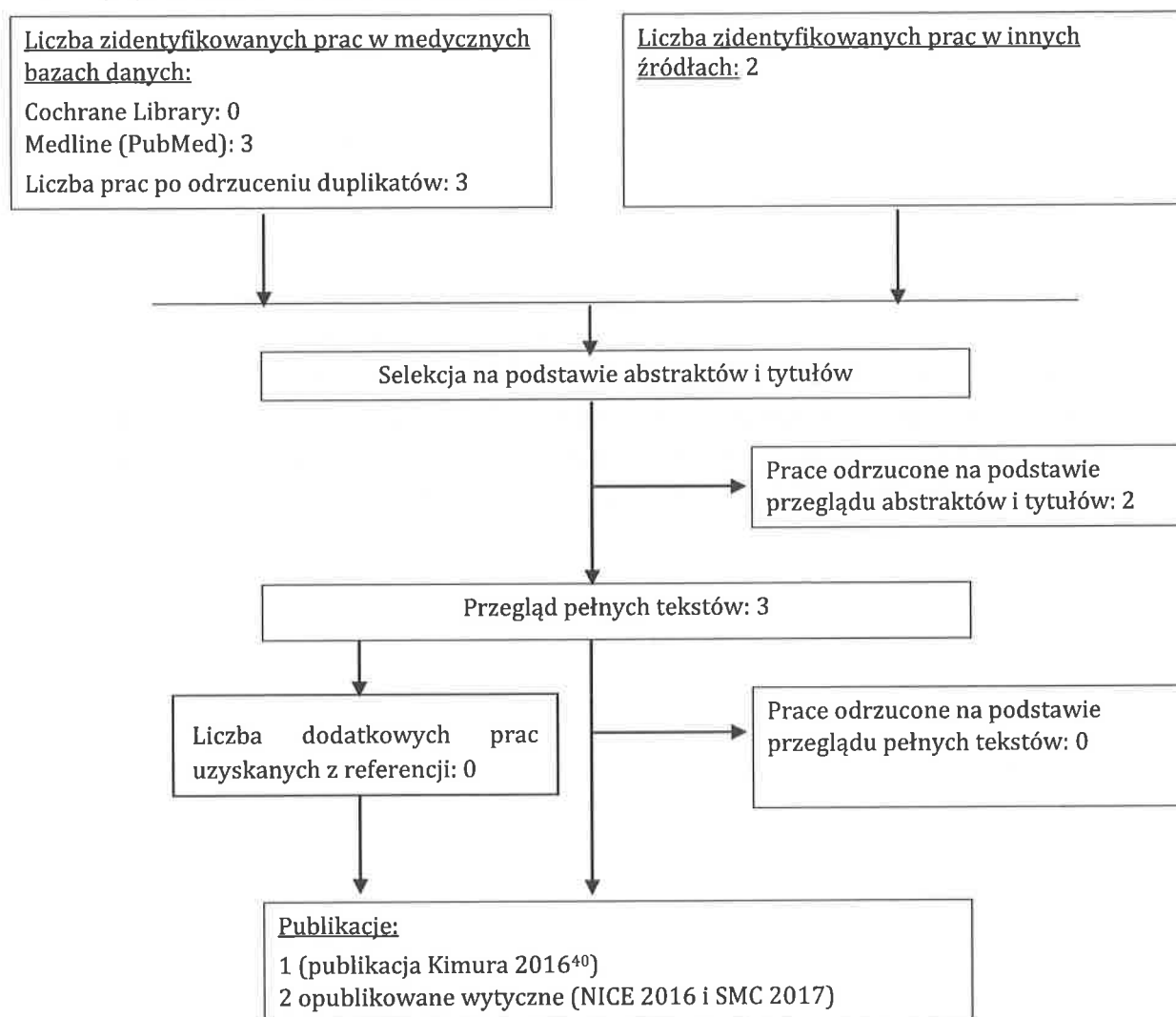
1.	MeSH descriptor: [Trifluridine] explode all trees	39
2.	trifluridine	91
3.	tipiracil	40
4.	#1 or #2	91
5.	#3 and #4	40
6.	lonsurf	5
7.	TAS-102	41
8.	#5 or #6 or #7	46
9.	(Models, Economic):ti,ab,kw	2359
10.	(economic analysis):ti,ab,kw	8495
11.	(economic):ti,ab,kw	12135

12.	(cost):ti,ab,kw	47350
13.	(costs):ti,ab,kw	23618
14.	(pharmacoeconomic):ti,ab,kw	521
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	57099
16.	#8 AND #15	0

Tab. 107 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Kod badania	Referencja
1	Kimura 2016	Kimura M, Usami E, Iwai M, Go M, Teramachi H, Yoshimura T. Comparison of cost-effectiveness of regorafenib and trifluridine/tipiracil combination tablet for treating advanced and recurrent colorectal cancer. <i>Mol Clin Oncol.</i> 2016 Nov;5(5):635-640.
2	NICE 2016	NICE Technology appraisal guidance 2016. Trifluridine–tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer (TA405).
3	SMC 2017	SMC Technology detailed advice 2017 for trifluridine/tipiracil (Lonsurf®).

Ryc. 23 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych triflurydyny/typiracylu (diagram PRISMA).



7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu dla wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 14.03.2017;
- Cochrane Library: do 14.03.2017;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (Ł.O.), a następnie sprawdzona przez drugiego (K.M.). W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 108, Tab. 109). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (Ł.O., K.M.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 24).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	użyteczności wyznaczone metodą bezpośrednią lub pośrednią dla stanów zdefiniowanych jak w modelu
<i>Użyteczności dla:</i>	pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 108 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 14.03.2017.

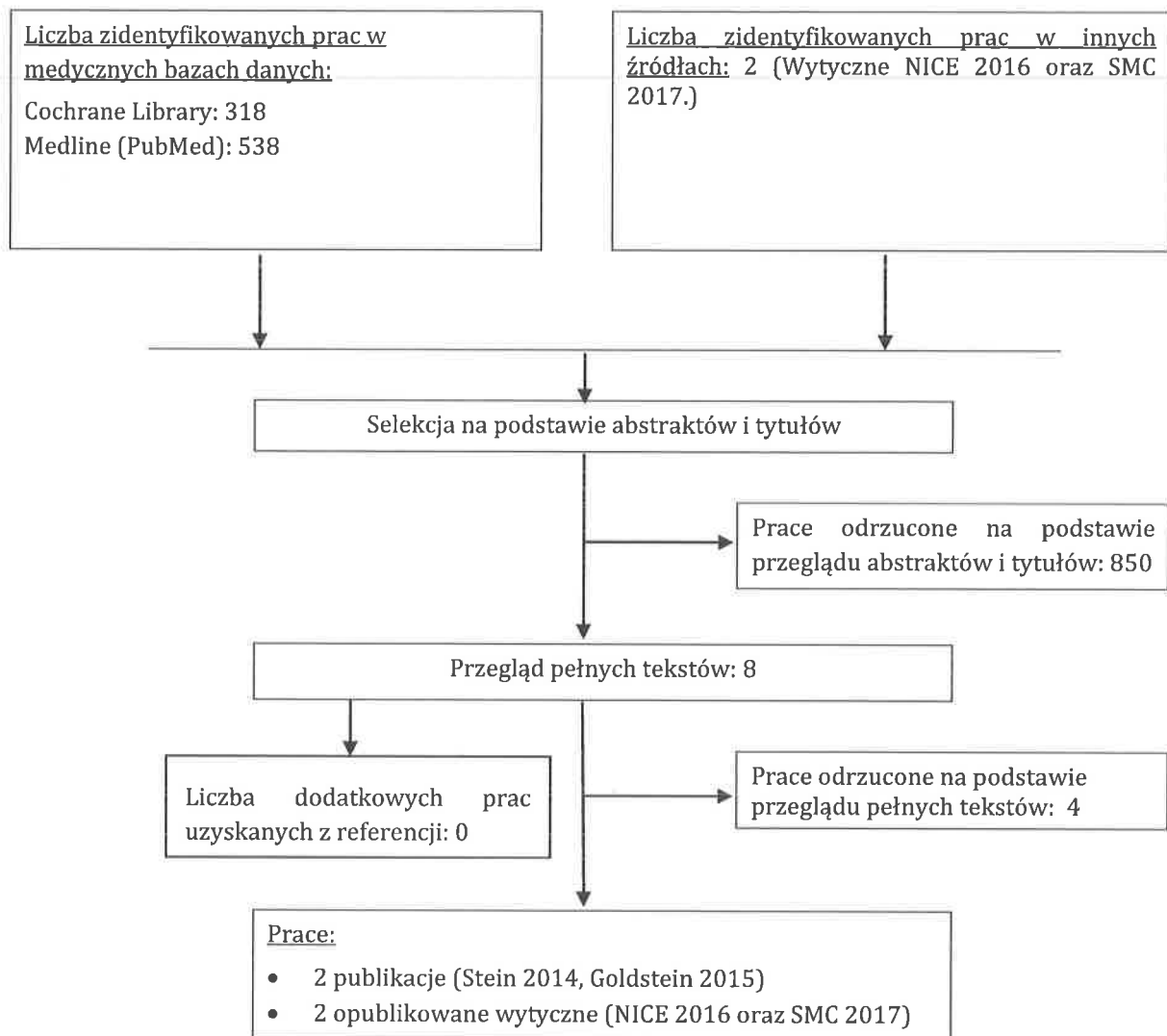
1	EQ 5D [tw]	4899
2	EuroQoL [tw]	3413
3	EQ-5D-3L [tw]	319
4	Utility [tw]	152460
5	QALY [tw]	6074
6	Time trade-off [tw]	950
7	standard gamble [tw]	750

8	health status indicator [tw]	42
9	cost-utility [tw]	3520
10	cost-effectiveness [tw]	46202
11	EQ5D [tw]	350
12	quality of life [tw]	246555
13	"Quality of Life"[Mesh]	145406
14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	431634
15	metastatic colorectal cancer[tw]	5963
16	metastatic colon cancer[tw]	740
17	#15 or #16	170864
18	#14 and #17	538

Tab. 109 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane na dzień 14.03.2017.

1	(EQ 5D):ti,ab,kw	1737
2	(EQ5D):ti,ab,kw	207
3	(EuroQoL):ti,ab,kw	1244
4	(EQ-5D-3L):ti,ab,kw	97
5	Utility:ti,ab,kw	8875
6	QALY:ti,ab,kw	1359
7	(Time trade-off):ti,ab,kw	199
8	(standard gamble):ti,ab,kw	92
9	(health status indicator):ti,ab,kw	187
10	(cost-utility):ti,ab,kw	1561
11	(cost-effectiveness):ti,ab,kw	18181
12	(quality of life):ti,ab,kw	55045
13	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	19488
14 U	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13)	74124
15	(metastatic colorectal cancer):ti,ab,kw	2000
16	(metastatic colon cancer):ti,ab,kw	266
17	#15 or #16	2094
18	#14 and #17	318

Ryc. 24 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 110 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.

Nr	Kod badania	Referencja
1	Stein 2014	Stein D, Joulain F, Naoshy S, Iqbal U, Muszbek N, Payne KA, Ferry D, Goey SH. Assessing health-state utility values in patients with metastatic colorectal cancer: a utility study in the United Kingdom and the Netherlands. <i>Int J Colorectal Dis.</i> 2014 Oct;29(10):1203-10.
2	Goldstein 2015	Goldstein DA, Ahmad BB, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, El-Rayes BF, Flowers CR. Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Nov 10;33(32):3727-32.
3	NICE 2016	NICE Technology appraisal guidance 2016. Trifluridine–tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer (TA405).
4	SMC 2017	SMC Technology detailed advice 2017 for trifluridine/tipiracil (Lonsurf®).

Tab. 111 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Publikacja	Powód odrzucenia
Quidde 2016 ⁴¹	Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu. Nieadekwatna populacja.
Noonan 2015 ⁴²	Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu. Nieadekwatna populacja.
Leung 2013 ⁴³	Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu. Nieadekwatna populacja.
Starling 2007 ⁴⁴	Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.

7.3 Projekt programu lekowego triflurydyny/typiracylu

[Redacted text]

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>a) b) c) d) e) f) g)</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>a) b) c) d) e)</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>a) b) c) d) e) f)</p>	<p>a) b)</p>

*Triflurydyna/cypracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.
Analiza ekonomiczna.*

c)		b)
d)		c)



Tab. 116 Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów – działania niepożądane co najmniej 3. Stopnia.



7.5 Oszacowanie kosztów terapii leczenia podwyższonego poziomu bilirubiny całkowitej

Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych u wszystkich pacjentów z podwyższonym poziomem bilirubiny całkowitej zostanie zastosowane leczenie objawowe.¹⁹ Każdy ekspert zaproponował schemat leczenia objawowego (Tab. 57). Poniżej zamieszczono oszacowania kosztów dla poszczególnych terapii.

Hydroxyzyna 3 x 25mg po (15 dni)

Tab. 118 Koszt terapii hydroxyzyną.⁴⁵

Opakowanie	Koszt opakowania [zł]	Koszt terapii* [zł]
Hydroxyzinum Espefa, 25mg, tabletki powlekane, 30 szt	9,99	14,99

*Dla każdego eksperta założono terapię trwającą 15 dni z dawkowaniem 3 x 25 mg/dobę

Glukoza 5% iv (5dni)

Tab. 119 Koszt terapii glukozą.⁴⁶

Opakowanie	Koszt opakowania [zł]	Koszt terapii* [zł]
Glucosum 5%, iniekcje w butelce plastikowej, 500 ml	3,99	79,80

*Dla każdego eksperta założono terapię trwającą 5 dni z dawkowaniem 2000ml/dobę glukozy 5% zgodnie z ChPL⁴⁷

Vit C 500mg iv 1 x dzień (5 dni)

Tab. 120 Koszt terapii witaminą C 500 mg dożylnie.⁴⁸

Opakowanie	Koszt opakowania [zł]	Koszt terapii* [zł]
Vitaminum C TEVA roztwór do wstrzykiwań 100 mg/ml (500 mg/5 ml) 10 amp. 5 ml	49,29	24,65

*Dla każdego eksperta założono terapię trwającą 5 dni z dawkowaniem 1 amp./dobę

Dexaven 8mg iv/1 x dzień (5dni)

Tab. 121 Koszt terapii preparatem Dexaven.⁴⁹

Opakowanie	Koszt opakowania [zł]	Koszt terapii* [zł]
Dexaven roztwór do wstrzykiwań 4 mg/ml (8 mg/2 ml) 10 amp. 2 ml	75,95	37,98

*Dla każdego eksperta założono terapię trwającą 5 dni z dawkowaniem 1 amp./dobę

7.6 Oszacowanie kosztów terapii leczenia podwyższonego poziomu fosfatazy alkalicznej/aminotransferazy asparaginianowej

Tab. 122 Oszacowanie kosztów leczenia preparatem Essentiale forte dla 1. i 2. eksperta.⁵⁰

Opakowanie	Koszt opakowania [zł]	Koszt terapii (1. ekspert)* [zł]	Koszt terapii (2. ekspert)** [zł]
Essentiale forte, kapsułki 1 kaps. zawiera 300 mg fosfolipidów z nasion soi, zawierających 3-sn-fosfatydylocholinę 50 kaps.	24,9	24,90	67,23

*1 opakowanie/msc; **3 x 1-2 tabl. (założono także miesięczną terapię, jak dla eksperta 1.)

7.7 Dane z Obwieszczenia o lekach wykorzystywanych w ramach leczenia przeciwbólowego

Tab. 123 Oszacowanie kosztu za sztukę systemu transdermalnego preparatu Fentanyl Actavis® w zależności od szybkości uwalniania leku na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Liczba szt. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji**	Koszt za szt. z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za szt. z perspektywy wspólnej [zł]
Fentanyl 25 µg/h							
Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny;	59099900000036	5*	37,6	6,23	75,5%	6,274000	7,520000
Fentanyl Actavis, system transdermalny, 25 µg/h							
Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny;	5909991204822	10*	69,64	3,69	24,5%	6,595000	6,964000
Fentanyl Actavis, system transdermalny, 25 µg/h							
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]							
Fentanyl 50 µg/h							
Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny;	59099900000050	5**	68,04	3,2	75,5%	12,968000	13,608000
Fentanyl Actavis, system transdermalny, 50 µg/h							
Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny;	5909991204839	10**	129,97	3,2	24,5%	12,677000	12,997000
Fentanyl Actavis, system transdermalny, 50 µg/h							
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]							
Fentanyl 100 µg/h							
Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 100 µg/h	59099900000098	5**	128,37	3,2	77,1%	25,034000	25,674000
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]							
						12,896755	13,458411

Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 100 µg/h	5909991204853	10**	247,46	6,4	22,9%	24,106000	25,461910	
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]							24,821910	25,461910

* Każda sztuka zawiera 4,125 mg fentanylu, co przy uwalnianiu 25 µg/h wystarcza na 6,875 dnia; ** Każda sztuka zawiera 8,25 mg fentanylu, co przy uwalnianiu 50 µg/h wystarcza na 6,875 dnia; *** Każda sztuka zawiera 16,5 mg fentanylu, co przy uwalnianiu 100 µg/h wystarcza na 6,875 dnia; † udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016;

Tab. 124 Oszacowanie kosztu za µg preparatu Effentora® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za µg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za µg z perspektywy wspólnej [zł]
Effentora, tabl. podpiczkowe, 100 µg	5909990643011	28	586,63	3,2	25,6%	0,208368	0,209511
Effentora, tabl. podpiczkowe, 200 µg	5909990643035	28	586,63	3,2	40,3%	0,104184	0,104755
Effentora, tabl. podpiczkowe, 400 µg	5909990643059	28	586,63	3,2	34,1%	0,052092	0,052378
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za µg [zł]						0,113088	0,113708

* Udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016;

Tab. 125 Oszacowanie kosztu za mg preparatu Oxydolor® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	60	31,76	8,61	6,7%	0,077167	0,105867
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	60	31,76	8,61	6,7%	0,077167	0,105867

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	60	59,39	9,88	14,4%	0,082517	0,098983
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	60	59,39	9,88	14,4%	0,082517	0,098983
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	60	113,28	11,07	13,9%	0,085175	0,094400
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	60	113,28	11,07	13,9%	0,085175	0,094400
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	60	217,07	9,65	9,2%	0,086425	0,090446
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	60	217,07	9,65	9,2%	0,086425	0,090446
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	60	421,65	6,83	5,8%	0,086421	0,087844
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	60	421,65	6,83	5,8%	0,086421	0,087844
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991229016	60	235,22	27,8	0,0%	0,086425	0,098008
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991229016	60	235,22	27,8	0,0%	0,086425	0,098008
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991229160	60	122,35	20,14	0,0%	0,085175	0,101958
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991229160	60	122,35	20,14	0,0%	0,085175	0,101958
				Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]			
				0,083705			

* Udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016;

Tab. 126 Oszacowanie kosztu za mg substancji czynnej oxykodon (w tym preparat Oxydolor®) na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za m g z perspektywy wspólnej [zł]
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990940233	100	42,68	3,2	0,13%	0,078960	0,085360
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990940233	100	42,68	3,2	0,13%	0,078960	0,085360
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990940769	100	80,7	3,2	0,41%	0,077500	0,080700
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990940769	100	80,7	3,2	0,41%	0,077500	0,080700
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990941247	100	141,4	3,2	0,29%	0,069100	0,070700
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990941247	100	141,4	3,2	0,29%	0,069100	0,070700
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990941407	100	270,3	5,69	0,15%	0,066153	0,067575
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990941407	100	270,3	5,69	0,15%	0,066153	0,067575
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990941568	100	528,09	11,38	0,07%	0,064589	0,066011
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990941568	100	528,09	11,38	0,07%	0,064589	0,066011
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909991250850	60	50,31	3,2	0,00%	0,078517	0,083850
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909991250850	60	50,31	3,2	0,00%	0,078517	0,083850

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za m g z perspektywy wspólnej [zł]
uwalnianiu, 10 mg							
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991250874	60	86,97	3,2	0,00%	0,069808	0,072475
Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991250874	60	86,97	3,2	0,00%	0,069808	0,072475
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990643905	60	36,76	13,61	5,12%	0,077167	0,122533
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990643905	60	36,76	13,61	5,12%	0,077167	0,122533
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990643943	60	63,92	14,41	9,74%	0,082517	0,106533
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990643943	60	63,92	14,41	9,74%	0,082517	0,106533
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990644001	60	117,82	15,61	7,95%	0,085175	0,098183
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990644001	60	117,82	15,61	7,95%	0,085175	0,098183
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990644025	60	227,05	19,63	4,69%	0,086425	0,094604
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990644025	60	227,05	19,63	4,69%	0,086425	0,094604
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990644049	60	436,39	21,57	2,52%	0,086421	0,090915
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990644049	60	436,39	21,57	2,52%	0,086421	0,090915

Triflurydyna/cypriracyl (Lonsur®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.
 Analiza ekonomiczna.

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za m g z perspektywy wspólnej [zł]
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	60	31,76	8,61	1,84%	0,077167	0,105867
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	60	31,76	8,61	1,84%	0,077167	0,105867
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	60	59,39	9,88	3,92%	0,082517	0,098983
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	60	59,39	9,88	3,92%	0,082517	0,098983
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	60	113,28	11,07	3,79%	0,085175	0,094400
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	60	113,28	11,07	3,79%	0,085175	0,094400
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	60	217,07	9,65	2,50%	0,086425	0,090446
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	60	217,07	9,65	2,50%	0,086425	0,090446
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	60	421,65	6,83	1,58%	0,086421	0,087844
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	60	421,65	6,83	1,58%	0,086421	0,087844
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991229016	60	235,22	27,8	0,00%	0,086425	0,098008
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991229016	60	235,22	27,8	0,00%	0,086425	0,098008
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991229160	60	122,35	20,14	0,01%	0,085175	0,101958

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Oxydolor, tabl. o przedł. uwalnianiu, 20 mg	5909991229160	60	122,35	20,14	0,01%	0,085175	0,101958
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909991184742	60	32,32	9,17	1,13%	0,077167	0,107733
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909991184742	60	32,32	9,17	1,13%	0,077167	0,107733
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909991184827	60	58,69	9,18	1,54%	0,082517	0,097817
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909991184827	60	58,69	9,18	1,54%	0,082517	0,097817
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991184865	60	113,4	11,19	1,31%	0,085175	0,094500
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991184865	60	113,4	11,19	1,31%	0,085175	0,094500
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991184902	60	216,84	9,42	0,84%	0,086425	0,090350
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991184902	60	216,84	9,42	0,84%	0,086425	0,090350
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909991184940	60	421,65	6,83	0,47%	0,086421	0,087844
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909991184940	60	421,65	6,83	0,47%	0,086421	0,087844
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]						0,083125	0,100352

* Udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016;

Tab. 127 Oszacowanie kosztu za mg leku Targin® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Targin, 20+10 mg							
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	5909990741465	30	172,58	0	99,5%	0,191756	0,191756
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	5909990741472	60	332,75	0	0,5%	0,184861	0,184861
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]						0,191721	0,191721
Targin, 5+2,5 mg							
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	5909990741861	30	47,42	2,21	98,6%	0,200933	0,210756
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	5909990741878	60	90,42	0	1,4%	0,200933	0,200933
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]						0,200933	0,210623

* Udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016;

Tab. 128 Oszacowanie kosztu za mg substancji czynnej buprenorfiny w zależności od szybkości uwalniania leku na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Liczba szt. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Buprenorphinum, 35 µg/h							
Melodyn 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5909990938056	5*	57,3	8,9	13,0%	9,680000	11,460000
Transtec 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5909990966127	5*	61,9	13,5	87,0%	9,680000	12,380000

Nazwa	EAN	Liczba szt. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji†	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]							
Buprenorphinum, 70 µg/h							
Melodyn 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5909990938131	5**	109,78	12,98	20,3%	19,360000	21,956000
Transtec 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5909990966325	5**	122,03	25,23	79,7%	19,360000	24,406000
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]							
23,909361							

* Każda sztuka zawiera 20 mg buprenorfiny, co przy uwalnianiu 35 µg/h wystarcza na 20,81 dnia; ** Każda sztuka zawiera 40 mg buprenorfiny, co przy uwalnianiu 70 µg/h wystarcza na 20,81 dnia; † udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016;

Tab. 129 Oszacowanie kosztu za mg preparatu Sevredol® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Sevredol, tabl. powł., 20 mg	5909990336425	60	71,24	0	100%	0,059367	0,059367
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]							
0,059367							

* Udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016;

Tab. 130 Oszacowanie kosztu za mg substancji czynnej morfiny (w tym preparatu Sevredol®) na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.^{16,17}

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990724819	20	31,76	0,42	5,23%	0,028500	0,030600

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.
 Analiza ekonomiczna.

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Dofarđ, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	5909990724918	20	6,12	0	5,20%	0,028517	0,028517
Dofarđ, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	5909990725014	20	17,11	0	2,48%	0,025333	0,025333
Dofarđ, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990725113	20	30,4	0	1,17%	0,026340	0,026340
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990404919	10	52,68	4,57	8,52%	0,108800	0,154500
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	5909990405015	10	15,45	0	37,23%	0,108850	0,108850
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	5909990476237	60	21,77	3,81	3,58%	0,028517	0,034867
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	5909990476336	60	20,92	0	4,04%	0,028361	0,028361
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	5909990476435	60	51,05	0	2,20%	0,027111	0,027111
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	5909990476534	60	97,6	0	1,65%	0,026715	0,026715
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	5909990476633	60	160,29	0	1,18%	0,025822	0,025822
Sevredol, tabl. powł., 20 mg	5909990336425	60	309,86	0	25,46%	0,059367	0,059367

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji*	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za m g z perspektywy wspólnej [zł]
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990743827	30	71,24	0,46	0,69%	0,028533	0,030067
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	5909990743926	30	9,02	0	0,63%	0,026789	0,026789
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	5909990744022	30	24,11	0	0,41%	0,022283	0,022283
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990744121	30	40,11	0	0,19%	0,022570	0,022570
Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990744220	30	67,71	0	0,12%	0,018378	0,018378
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]						0,072859	0,077103

* Udział w refundacji terapii od stycznia 2016 do listopada 2016;

7.8 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 131 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Leki zgodnie z obwieszczeniem z dnia 23.02.2017
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdziały 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 2.11 i 0
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdziały 3.1
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 0
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 „Metody”
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Uwzględniono (patrz rozdział 3.1)
<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 2.13
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Aneks 7.2 i rozdział 2.8
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.11
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.3
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądu w aneksie 7.1 i 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none">dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none">wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	13
Tab. 2 Wyniki kryterium statystycznego AIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS).....	17
Tab. 3 Wyniki kryterium statystycznego AIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS).....	19
Tab. 4 Wyniki kryterium statystycznego AIC dla ekstrapolowanych krzywych czasu do zakończenia leczenia (TTD).....	20
Tab. 5 Dawka początkowa obliczana na podstawie powierzchni ciała pacjenta.....	22
Tab. 6 Koszt opakowań triflurydyny/typiracylu (bez i z uwzględnieniem mechanizmu RSS) na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę.....	23
Tab. 7 Estymacja rozkładu powierzchni ciała na podstawie skorygowanych danych z badania III fazy (RECOURSE).....	24
Tab. 8 Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem dawki po kolejnych cyklach leczenia na podstawie łącznych danych z badań II i III fazy.....	25
Tab. 9 Proporcje pacjentów otrzymujących poszczególne wielkości dawki zgodnie z rozkładem powierzchni ciała.....	26
Tab. 10 Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia we wnioskowanym programie lekowym dla triflurydyny/typiracylu.....	27
Tab. 11 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 14/2017/DGL.....	27
Tab. 12 Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL triflurydyny/typiracylu.....	27
Tab. 13 Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 62/2016/DSOZ) dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego triflurydyny/typiracylu.....	28
Tab. 14 Podsumowanie średniego kosztu kwalifikacji i monitorowania w PL w przeliczeniu na cykl na podstawie Zarządzenia 62/2016/DSOZ.....	29
Tab. 15 Koszt świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej zgodnie z Zarządzeniem 62/2016/DSOZ.....	30
Tab. 16 Koszt tomografii komputerowej.....	30
Tab. 17 Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia BSC.....	31

Tab. 18 Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 62/2016/DSOZ) dla badań w ramach monitorowania w BSC.....	32
Tab. 19 Koszty badań obrazowych.....	32
Tab. 20 Średnie koszty poszczególnych rodzajów tomografii komputerowej.....	32
Tab. 21 Oszacowanie kosztów badań tomografii komputerowej.	33
Tab. 22 Oszacowanie kosztu badań RTG.....	34
Tab. 23 Koszt scyntygrafii układu kostnego.....	34
Tab. 24 Oszacowanie kosztu badań scyntygrafii układu kostnego.....	34
Tab. 25 Oszacowanie kosztu paliatywnej chemioterapii.....	35
Tab. 26 Koszty rodzajów paliatywnej chemioterapii wskazywanych przez ekspertów..	35
Tab. 27 Oszacowanie kosztu stosowania kapecytabiny w monoterapii.....	35
Tab. 28 Koszt za mg kapecytabiny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	36
Tab. 29 Koszt za mg mitomycyny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	37
Tab. 30 Oszacowanie kosztu stosowania leczenia skojarzonego kapecytabiną oraz mitomycyną.....	38
Tab. 31 Oszacowanie kosztu stosowania leczenia przeciwbólowego.	39
Tab. 32 Oszacowanie kosztów terapii w ramach leczenia przeciwbólowego na podstawie opinii ekspertów.....	39
Tab. 33 Koszt opieki stomijnej w cyklu (28 dni).....	39
Tab. 34 Oszacowanie kosztu leczenia przeciwbólowego zgodnie z opinią eksperta 1 w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.....	40
Tab. 35 Oszacowanie kosztu leczenia przeciwbólowego zgodnie z opinią eksperta 2 w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.....	40
Tab. 36 Oszacowanie kosztu leczenia przeciwbólowego zgodnie z opinią eksperta 3 w przeliczeniu na cykl 28-dniowy.....	41
Tab. 37 Oszacowanie średniego kosztu opieki stomijnej na cykl (28 dni) na podstawie wskazań ekspertów klinicznych.....	42
Tab. 38 Koszt sprzętu stomijnego na podstawie Rozporządzenia MZ z dn. 6 grudnia 2013 r.	42
Tab. 39 Koszt hospitalizacji z powodu przepukliny.	42
Tab. 40 Podsumowanie kosztów pozostałych.....	43

Tab. 41 Koszt teleradioterapii paliatywnej.....	43
Tab. 42 Koszt teleradioterapii stereotaktycznej.....	43
Tab. 43 Koszt punkcji z otrzewnej lub opłucnej.....	43
Tab. 44 Koszt pleurodezy.....	44
Tab. 45 Koszt termoablacji.....	44
Tab. 46 Koszt hospitalizacji.....	44
Tab. 47 Oszacowany koszt hospitalizacji w cyklu.....	44
Tab. 48 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych.....	45
Tab. 49 Oszacowanie średniego kosztu przetoczeń krwi na cykl.....	45
Tab. 50 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2015.....	46
Tab. 51 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.....	46
Tab. 52 Wyceny punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.....	46
Tab. 53 Zestawienie działań niepożądanych branych pod uwagę w kosztach.....	47
Tab. 54 Oszacowanie kosztów leczenia neutropenii co najmniej 3. stopnia.....	48
Tab. 55 Oszacowanie kosztów leczenia leukopenii co najmniej 3. stopnia.....	49
Tab. 56 Oszacowanie kosztów leczenia anemii co najmniej 3. stopnia.....	49
Tab. 57 Oszacowanie kosztów leczenia podwyższonego poziomu bilirubiny całkowitej na podstawie wskazań ekspertów klinicznych.....	50
Tab. 58 Oszacowanie kosztów leczenia podwyższonego poziomu fosfatazy alkalicznej/aminotransferazy asparaginianowej na podstawie wskazań ekspertów klinicznych.....	51
Tab. 59 Oszacowanie kosztów leczenia trombocytopenii co najmniej 3. stopnia.....	51
Tab. 60 Oszacowanie kosztów leczenia zmęczenia/astenii co najmniej 3. stopnia.....	52
Tab. 61 Oszacowanie kosztów leczenia gorączki neutropenicznej co najmniej 3. stopnia.....	52
Tab. 62 Oszacowanie kosztów leczenia spadku apetytu co najmniej 3. stopnia.....	53
Tab. 63 Oszacowanie kosztów leczenia biegunki co najmniej 3. stopnia.....	53
Tab. 64 Koszt G-CSF w leczeniu neutropenii na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.....	54
Tab. 65 Koszt jednego podania darbopoetyny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.....	56

Tab. 66 Koszt terapii octanem megestrolu na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	57
Tab. 67 Koszt terapii loperamidem na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	57
Tab. 68 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2015 roku dla grup S05, S06, S07.	58
Tab. 69 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2015 roku dla grupy S52.	58
Tab. 70 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2015 roku dla grupy K26.	58
Tab. 71 Koszt porady u hematologa.	58
Tab. 72 Koszt porady u onkologa.	58
Tab. 73 Koszt jednostki koncentratu płytek krwi.	59
Tab. 74 Wycena punktu w ramach poradni hematologicznej.	59
Tab. 75 Wycena punktu w ramach poradni onkologicznej. ²⁹	59
Tab. 76 Wycena punktu w badaniu tomografii komputerowej.	60
Tab. 77 Wycena punktu w badaniu medycyny nuklearnej.	60
Tab. 78 Zestawienie wartości użyteczności odnalezionych w publikacjach zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.	61
Tab. 79 Wartości użyteczności zaimplementowane w ramach scenariusza podstawowego.	62
Tab. 80 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – ogólne.	63
Tab. 81 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – parametry kliniczne.	63
Tab. 82 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – parametry kosztowe.	63
Tab. 83 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – użyteczności.	64
Tab. 84 Parametry dopasowania rozkładu log-normalnego do estymacji rozkładu powierzchni ciała na podstawie połączonych danych z badań II i III fazy.	65
Tab. 85 Estymacja rozkładu powierzchni ciała na podstawie łącznych danych z badań II i III fazy.	65
Tab. 86 Podsumowanie założeń w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.	66
Tab. 87 Ogólne wyniki porównania triflurydyny/typiracylu z BSC – p. NFZ.	68
Tab. 88 Ogólne wyniki porównania triflurydyny/typiracylu z BSC – p. wspólna.	68
Tab. 89 Szczegółowe wyniki porównania triflurydyny/typiracylu z BSC – p. NFZ.	69

Tab. 90 Szczegółowe wyniki porównania triflurydyny/typiracylu z BSC – p. wspólna...	69
Tab. 91 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy podstawowej - p. NFZ.....	70
Tab. 92 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy podstawowej - p. wspólna.....	70
Tab. 93 Zmiana wartości ICUR względem scenariusza podstawowego dla scenariuszy analizy wrażliwości.....	71
Tab. 94 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa NFZ.....	71
Tab. 95 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa wspólna.....	73
Tab. 96 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa NFZ.....	74
Tab. 97 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa wspólna.....	75
Tab. 98 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. NFZ, próg względem ICUR.....	77
Tab. 99 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. NFZ, próg względem ICER.....	78
Tab. 100 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. wspólna, próg względem ICUR.....	79
Tab. 101 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. wspólna, próg względem ICER.....	80
Tab. 102 Wyniki analizy ekonomicznej Kimura 2016.....	94
Tab. 103 Wynik analizy ekonomicznej NICE 2016.....	95
Tab. 104 Wyniki analizy ekonomicznej SMC 2017.....	95
Tab. 105 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych triflurydyny/typiracylu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 08.03.2017.....	98
Tab. 106 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych triflurydyny/typiracylu, w bazie Cochrane, na dzień 08.03.2017.....	98
Tab. 107 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych.....	99
Tab. 108 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 14.03.2017.....	101
Tab. 109 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane na dzień 14.03.2017.....	102
Tab. 110 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.....	103
Tab. 111 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego użyteczności wraz z powodem odrzucenia.....	104

Tab. 112 Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów – porady ambulatoryjne, hospitalizacje, przetoczenia krwi.....	107
Tab. 113 Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów – leczenie w ramach BSC.	108
Tab. 114 CD. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów – leczenie w ramach BSC.	109
Tab. 115 Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów – badania obrazowe i laboratoryjne.	110
Tab. 116 Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów – działania niepożądane co najmniej 3. Stopnia.	111
Tab. 117 Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów – leczenie wybranych działań niepożądanych.....	113
Tab. 118 Koszt terapii hydroxyzyną.	115
Tab. 119 Koszt terapii glukozą.....	115
Tab. 120 Koszt terapii witaminą C 500 mg dożylnie.....	115
Tab. 121 Koszt terapii preparatem Dexaven.....	115
Tab. 122 Oszacowanie kosztów leczenia preparatem Essentiale forte dla 1. i 2. eksperta.	116
Tab. 123 Oszacowanie kosztu za sztukę systemu transdermalnego preparatu Fentanyl Actavis® w zależności od szybkości uwalniania leku na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	117
Tab. 124 Oszacowanie kosztu za µg preparatu Effentora® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	118
Tab. 125 Oszacowanie kosztu za mg preparatu Oxydolor® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	118
Tab. 126 Oszacowanie kosztu za mg substancji czynnej oxykodon (w tym preparat Oxydolor®) na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	120
Tab. 127 Oszacowanie kosztu za mg leku Targin® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	124
Tab. 128 Oszacowanie kosztu za mg substancji czynnej buprenorfiny w zależności od szybkości uwalniania leku na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	124
Tab. 129 Oszacowanie kosztu za mg preparatu Sevredol® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016.	125

Tab. 130 Oszacowanie kosztu za mg substancji czynnej morfiny (w tym preparatu Sevredol®) na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od stycznia 2016 do listopada 2016. 125

Tab. 131 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)..... 128

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.....	15
Ryc. 2 Wybrane krzywe dopasowania PFS zgodne ze stratyfikowanym rozkładem log-logistycznym.	17
Ryc. 3 Wybrane krzywe dopasowania dla OS zgodne ze stratyfikowanym rozkładem log-logistycznym.	19
Ryc. 4 Krzywe dopasowania TTD zgodne ze stratyfikowanym rozkładem uogólnionym gamma na tle krzywych dopasowania PFS i OS.	21
Ryc. 5 Rozkład powierzchni ciała na podstawie danych z badania RECURSE z korektą.	25
Ryc. 6 Proporcje pacjentów otrzymujących triflurydynę/typiracyl zgodnie z przedziałem powierzchni ciała.	26
Ryc. 7 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (z RSS względem progu ICUR).....	82
Ryc. 8 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (z RSS względem progu ICER).	82
Ryc. 9 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (z RSS względem progu ICUR).	83
Ryc. 10 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (z RSS względem progu ICER).....	83
Ryc. 11 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (bez RSS względem progu ICUR).	84
Ryc. 12 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (bez RSS względem progu ICER).	84
Ryc. 13 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (bez RSS względem ICUR).....	85
Ryc. 14 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy NFZ (bez RSS względem ICER).	85
Ryc. 15 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (z RSS względem ICUR).	86
Ryc. 16 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (z RSS względem ICER).	86
Ryc. 17 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (z RSS względem ICUR).....	87

Ryc. 18 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (z RSS względem ICER).....	87
Ryc. 19 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (bez RSS względem ICER).	88
Ryc. 20 Wyniki analizy probabilistycznej porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (bez RSS względem ICER).	88
Ryc. 21 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (bez RSS względem ICUR).....	89
Ryc. 22 Krzywa akceptowalności porównania terapii T/T z BSC z perspektywy wspólnej (bez RSS względem ICER).....	89
Ryc. 23 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych triflurydyny/typiracylu (diagram PRISMA).	100
Ryc. 24 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).....	103

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345
- ² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
- ³ Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT, wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- ⁴ Dokumenty NICE dot. wniosku triflurydyny/typiracylu.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers> [dostęp: 16.03.2017]
- ⁵ Mayer RJ, Van CE, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-1919.
- ⁶ Mayer RJ, Ohtsu A, Yoshino T et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RECURSE trial. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34.
- ⁷ Karthaus M, Van CE, Mayer RJ, Ohtsu A. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RECURSE trial. *Oncology Research and Treatment* 2016;39 Supplement 3:197-198.
- ⁸ Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993-1001.
- ⁹ Yoshino T, Shinozaki E, Yamazaki K et al. Final survival results and onset of neutropenia as an indicator of therapeutic effect in phase 2 of TAS-102 vs placebo with metastatic colorectal cancer (J003-10040030). *Annals of Oncology* 2016;27 Supplement 2:ii107.
- ¹⁰ [REDACTED]. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2017.
- ¹¹ Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 14/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- ¹² Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- ¹³ Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
- ¹⁴ Załącznik nr 2 i załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.

- ¹⁵ Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 116/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 listopada 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- ¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23).
- ¹⁷ NFZ, Komunikat DGL za styczeń-listopad 2016. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6972.html> [dostęp: 22.03.2017]
- ¹⁸ Statystyki JGP 2015. Narodowy Fundusz Zdrowia <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=Z7j8pS05SUs%3d> [dostęp: 17.03.2017]
- ¹⁹ Wyniki ankiety dot. zużycia zasobów i leczenia w ramach BSC przeprowadzonej wśród trzech ekspertów klinicznych: [REDACTED]
- ²⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003897/WC500206246.pdf [dostęp: 16.03.2017]
- ²¹ Rekomendacja nr 58/2011 Prezesa AOTM z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenia raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.
- ²² Rekomendacja nr 59/2011 Prezesa AOTM z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenia raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii na finansowanie w ramach programu zdrowotnego.
- ²³ Dane obliczone i zamieszczone w modelu ekonomicznym dostarczonym przez Zleceniodawcę.
- ²⁴ Dokumenty NICE dot. wniosku triflurydyny/typiracylu; s. 250-301.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers> [dostęp: 16.03.2017]
- ²⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002386/WC500126897.pdf [dostęp: 26.03.2017]
- ²⁶ Zygulska AL, Krzemieniecki K. Salvage chemotherapy in metastatic colorectal cancer with the combination of capecitabine and mitomycin C. *Neoplasma*. 2015;62(5):793-7.
- ²⁷ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2013 poz. 1565).
- ²⁸ Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013, aktualizacja na dzień 02.12.2015.
- ²⁹ Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2015. <http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2014/08/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-2015.pdf> [dostęp: 20.03.2017]
- ³⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf [dostęp: 23.03.2017]
- ³¹ Dane NFZ. Informator o zawartych umowach na 2017 rok.
<https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx> [dostęp: 17.03.2017]

- 32 SMC Technology detailed advice 2017 for trifluridine/tipiracil (Lonsurf®). [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trifluridine tipiracil Lonsurf FINAL Jan 2017 for website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trifluridine_tipiracil_Lonsurf_FINAL_Jan_2017_for_website.pdf) [dostęp: 17.03.2017]
- 33 Stein D, Joulain F, Naoshy S, Iqbal U, Muszbek N, Payne KA, Ferry D, Goey SH. Assessing health-state utility values in patients with metastatic colorectal cancer: a utility study in the United Kingdom and the Netherlands. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Oct;29(10):1203-10.
- 34 Goldstein DA, Ahmad BB, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, El-Rayes BF, Flowers CR. Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3727-32.
- 35 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2013; 381(9863):303-12.
- 36 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA176: Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta176> [dostęp: 13.04.2017]
- 37 Komunikat Prezesa GUS nt. wartości szacunków Produktu Krajowego Brutto. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> [dostęp: 13.02.2017]
- 38 [redacted]. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2017.
- 39 Tabela średnich kursów walut w NBP na dzień 13 kwietnia 2017 roku. <http://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a073z170413> [dostęp: 13.04.2017]
- 40 Kimura M, Usami E, Iwai M, Go M, Teramachi H, Yoshimura T. Comparison of cost-effectiveness of regorafenib and trifluridine/tipiracil combination tablet for treating advanced and recurrent colorectal cancer. *Mol Clin Oncol.* 2016 Nov;5(5):635-640.
- 41 Quidde J, Hegewisch-Becker S, Graeven U, et al. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. *Ann Oncol.* 2016 Dec;27(12):2203-2210.
- 42 Noonan AM, Bekaii-Saab T. Second-line outcomes in metastatic colorectal cancer--raising the bar for the high jump rather than the doing the limbo. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Feb;15(1):133-43.
- 43 Leung HW, Chan AL, Leung MS, Lu CL. Systematic review and quality assessment of cost-effectiveness analysis of pharmaceutical therapies for advanced colorectal cancer. *Ann Pharmacother.* 2013 Apr;47(4):506-18.
- 44 Starling N, Tilden D, White J, Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *British Journal of Cancer.* 2007;96(2):206-212.
- 45 <https://www.doz.pl/leki/p6416-Hydroxyzinum Espefa> [dostęp: 22.03.2017]
- 46 <https://www.doz.pl/apteka/p11112-Glucosum 5 iniekcje w butelce plastikowej 500 ml> [dostęp: 22.03.2017]
- 47 Charakterystyka Produktu Leczniczego Roztwór glukozy 5% Baxter <http://bazalekow.info/roztwor-glukozy-5-baxter-5909990743452> [dostęp: 22.03.2017]

⁴⁸ <https://bazalekow.mp.pl/lek/47034.Vitaminum-C-TEVA-roztwor-do-wstrzykiwan> [dostęp: 22.03.2017]

⁴⁹ <https://bazalekow.mp.pl/lek/30365.Dexaven-roztwor-do-wstrzykiwan> [dostęp: 22.03.2017]

⁵⁰ <https://bazalekow.mp.pl/lek/31508.Essentiale-forte-kapsulki> [dostęp: 22.03.2017]