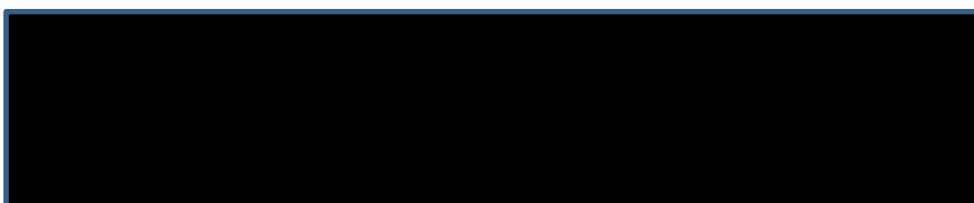


Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka

**Analiza Ekonomiczna
(Analiza minimalizacji kosztów)**



Warszawa
Lipiec 2012

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Nordic Pharma

Tel. kom. +48 519 139 340

E-mail: biuro@nordicpharma.pl

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
STRESZCZENIE	6
1 CEL ANALIZY	8
2 METODYKA	9
2.1 Uzasadnienie kliniczne	9
2.2 Populacja	9
2.3 Strategia i technika analityczna.....	10
2.4 Perspektywa	10
2.5 Horyzont czasowy analizy	10
2.6 Parametry analizy.....	11
2.6.1 Koszt nabycia substancji czynnych.....	11
2.6.2 Koszty prowadzenia chemioterapii.....	16
2.6.3 Koszty działań niepożądanych	17
2.6.3.1 Neutropenia	18
2.6.3.2 Gorączka neutropeniczna.....	19
2.7 Dyskontowanie	21
3 WYNIKI	22
3.1 Scenariusz podstawowy.....	22
3.1.1 Koszty leczenia z perspektywy płatnika publicznego	22
3.1.2 Koszty leczenia z perspektywy połączonej (NFZ i pacjenta).....	24
3.2 Scenariusz podstawowy rozszerzony	27
3.2.1 Koszty leczenia z perspektywy płatnika publicznego	27
3.2.2 Koszty leczenia z perspektywy połączonej.....	28
4 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	31
5 OGRANICZENIA	33
6 Dyskusja	34
7 PODSUMOWANIE	36

8 ANEKS	37
8.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	37
8.2 Dane z badania klinicznego.....	41
8.3 Dane dotyczące kosztów	42
SPIS TABEL.....	46
SPIS RYCIN.....	48
PIŚMIENNICTWO.....	49

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	brak danych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FC	schemat fluorouracyl + cisplatyna
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FLAGS	akronim badania ang. <i>First-Line Advanced Gastric Cancer Study</i>
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
KC1250	schemat kapecytabina + cisplatyna (kapecytabina w dawce 1250 mg/m ² /dz., podanie codzienne)
KC2000	schemat kapecytabina + cisplatyna (kapecytabina w dawce 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
TC	schemat Teysuno® + cisplatyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania produktu leczniczego Teysuno® (tegafur/gimeracyl/oteracyl) w skojarzeniu z cisplatyną w leczenia zaawansowanego raka żołądka, w porównaniu z fluorouracyłem w skojarzeniu z cisplatyną lub kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Wykonano analizę minimalizacji kosztów, w konsekwencji przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności ocenianych schematów chemioterapii. Założenie oparto na wnioskach z przeprowadzonej analizy klinicznej. Ze względu na różnicę w bezpieczeństwie stosowania schematu z Teysuno® w porównaniu ze schematem z fluorouracyłem, do kosztów leczenia włączono koszty związane z występowaniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia, które różnicowały porównywane terapie.

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i połączoną (pacjenta i NFZ).

Koszty leczenia analizowano dla okresu 18 tygodni (4,5 cyklu leczenia Teysuno®), co odpowiada medianie okresu leczenia w badaniu randomizowanym włączonym do analizy klinicznej.

W analizie uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych, koszty podania leku, koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii a także koszty związane z występującymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia, które różnicują oceniane terapie. Dla Teysuno® i kapecytabiny koszt terapii oszacowano dla dawek określonych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Dawkowanie fluorouracylu i cisplatyny, dla którego obliczono koszty, jest dopuszczone przez ChPL i zgodne ze schematem występującym w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Źródłem danych kosztowych były informacje zamieszczone na stronach internetowych Ministerstwa Zdrowia i NFZ.

Wyniki

Scenariusz podstawowy

Całkowity koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego był największy dla schematu z fluorouracyłem – ok. 17,5 tysiąca złotych, natomiast najmniejszy dla leczenia opartego na kapecytabinie stosowanej codziennie – 14,5 tysiąca zł. Łączny koszt leczenia Teysuno® w skojarzeniu z cisplatyną to 14,7 tysiąca zł. Z perspektywy płatnika zastosowanie schematu Teysuno® + cisplatyna wiąże się mniejszym kosztem o 2 8 tysiąca zł względem schematu z fluorouracyłem, a także o 400 zł względem schematu z kapecytabiną stosowaną przez 14 dni z 21 dni cyklu, natomiast większym o 194 zł od schematu z

kapecytabiną stosowaną codziennie. Zmiana perspektywy z płatnika publicznego na połączoną prowadzi do zwiększenia kosztów całkowitych o mniej niż 5 zł.

Koszty leczenia neutropenii i gorączki neutropenicznej były największe dla schematu fluorouracyl + cisplatyna, jednak koszty te stanowiły tylko ok. 2% kosztów całkowitych chemioterapii.

Scenariusz podstawowy rozszerzony

Wydłużenie leczenia do ok. 6 miesięcy prowadzi do zwiększenia różnicy kosztów pomiędzy schematem z Teysuno® a schematem z kapecytabiną stosowaną przez 14 dni z 21 dni cyklu do poziomu 1 440 zł. Przy wydłużonym czasie leczenia schemat z Teysuno® jest bardziej opłacalny w porównaniu z kapecytabiną stosowaną codziennie (różnica 658 zł) a także względem schematu z fluorouracylem (różnica 2,5 tysiąca zł).

Analiza wrażliwości

Zwiększenie odsetka pacjentów z neutropenią poddawanych leczeniu czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów prowadzi do nieznacznego zwiększenia kosztów terapii o 2% dla schematów: Teysuno® + cisplatyna i kapecytabina + cisplatyna, natomiast o 3% dla schematu fluorouracyl + cisplatyna.

Wnioski

Schemat Teysuno® + cisplatyna jest tańszy oraz wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu do schematu fluorouracyl + cisplatyna. Stosowanie schematu opartego na Teysuno® jest również bardziej opłacalne względem schematu z kapecytabiną, szczególnie przy dłuższym okresie trwania terapii.

Słowa kluczowe

analiza minimalizacji kosztów, Teysuno®, zaawansowany rak żołądka, kapecytabina, cisplatyna, fluorouracyl, tegafur, gimeracyl, oteracyl

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania produktu leczniczego Teysuno® w skojarzeniu z cisplatyną w terapii zaawansowanego raka żołądka w porównaniu z fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną lub kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną.

W tabeli 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka
rodzaj interwencji (I)	Teysuno® (tegafur/gimeracyl/oteracyl) w skojarzeniu z cisplatyną
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną• kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną
perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego (NFZ)• połączona (NFZ i pacjenta)
horyzont czasowy	scenariusz podstawowy: 18 tygodni co odpowiada 4,5 cyklom Teysuno® zgodnie z badaniami klinicznymi scenariusz podstawowy rozszerzony: 6 miesięcy co odpowiada 8 pełnym cyklom kapecytabiny
parametry	koszty nabycia substancji czynnych, koszty realizacji chemioterapii, koszt leczenia działań niepożądanych różnicujących oceniane terapie
wyniki (O)	bezpośrednie koszty medyczne terapii

2 METODYKA

2.1 Uzasadnienie kliniczne

Na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto założenie o braku różnicy skuteczności porównywanych schematów chemioterapii (Tab. 2).¹ Bezpieczeństwo Teysuno® w skojarzeniu z cisplatyną było porównywalne ze schematem z kapecytabiną, natomiast Teysuno® w skojarzeniu z cisplatyną wiązało się z mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu z fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną.¹ Ze względu na różnice w bezpieczeństwie stosowania schematu z Teysuno® w porównaniu ze schematem z fluorouracylem, oszacowano koszty związane z leczeniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia różnicujących porównywane chemioterapie. Opis i oszacowanie kosztów analizowanych działań niepożądanych zamieszczono w rozdziale 2.6.3.

Tab. 2
Dane dotyczące skuteczności leczenia z analizy klinicznej: ogólne przeżycie.¹

Punkt końcowy	Teysuno®+cisplatyna vs fluorouracyl+cisplatyan	Teysuno®+cisplatyna vs kapecytabina+cisplatyna	Przewaga
ryzyko zgonu z jakiegokolwiek powodu	HR=0,92 (95%CI: 0,80; 1,05)	OR=1,15 (0,33; 4,02)	brak
przeżycie ogólne	Teysuno®+cisplatyna: 8,6 miesiące (95% CI: 7,9; 9,5) fluorouracyl+cisplatyna: 7,9 miesiące (95%CI: 7,25; 8,5)	bd	brak

2.2 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem żołądka. Z uwagi na sposób wyznaczania dawki porównywanych leków, założono, że średnia powierzchnia ciała pacjenta to 1,77 m².

Średnią powierzchnię ciała oszacowano na podstawie charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniu FLAGS (patrz aneks – Tab. 32). Powierzchnia ciała pacjentów z badania FLAGS jest zbliżona do powierzchni ciała obliczonej dla pacjentów z rakiem żołądka biorących udział w badaniu stanu odżywienia przed zabiegiem chirurgicznym przeprowadzonym w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie.^{2,3} Powierzchnia ciała pacjentów z badania przeprowadzonego na Uniwersytecie Jagiellońskim wyniosła 1,79 m². Ze względu na konieczność obliczenia dawki czynnika stymulującego tworzenie

kolonii granulocytów (G-CSF) stosowanego w przebiegu neutropenii oraz brak danych dotyczących masy ciała pacjentów biorących udział w badaniu FLAGS, przyjęto średnią masę pacjenta za badaniem Uniwersytetu Jagiellońskiego, tj. 69,9 kg.

Zrezygnowano z założenia powierzchni ciała za badaniem Uniwersytetu Jagiellońskiego z uwagi na brak dokładnej charakterystyki chorych, a więc trudności w określeniu zgodności populacji z populacją określoną w PICO. Tym samym bardziej wiarygodne jest założenie na podstawie wyników z badania FLAGS.

2.3 Strategia i technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając brak różnic w skuteczności ocenianych terapii. Założenie oparto na wynikach analizy klinicznej.¹

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów realizacji chemioterapii oraz kosztów leczenia działań niepożądanych różnicujących porównywane chemioterapie.

2.4 Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono oddzielnie z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (tj. Narodowego Funduszu Zdrowia)

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analizy ekonomicznej określonymi Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 zaplanowano wykonanie analizy z perspektywy połączonej.¹⁸ Analiza ta zostanie wykonana pod warunkiem zidentyfikowania kosztów leczenia obciążających pacjenta.

2.5 Horyzont czasowy analizy

Koszty oszacowano dla okresu 18 tygodni odpowiadającemu 4,5 cyklom (28 dniowym) stosowania Teysuno®, tj. medianie czasu leczenia w badaniu randomizowanym włączonym do analizy klinicznej. W badaniu obserwacyjnym mediana liczby cykli wyniosła 6 cykli (21 dniowych). Okres otrzymywania leczenia w obu badaniach był zbliżony, uwzględniając czas trwania cyklu.¹

Krótki czas leczenia pacjentów był związany z dużą śmiertelnością związaną z zaawansowanym stopniem nowotworu.

Analizowano również scenariusz – podstawowy rozszerzony, w którym długość leczenia odpowiadała liczbie cykli określonej Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeloda® (kapecytabina), tj. 8 cykli.⁵ W Charakterystyce Produktu Leczniczego Teysuno® nie określono optymalnej długości terapii.⁴

2.6 Parametry analizy

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia leków, kosztów związanych z realizacją chemioterapii a także kosztów leczenia działań niepożądanych różnicujących analizowane schematy. Wyniki przedstawiono jako koszt 18-tygodniowej terapii pacjenta.

2.6.1 Koszt nabycia substancji czynnych

Dawkowanie Teysuno®* i kapecytabiny przyjęto zgodnie z ChPL.^{4,5} Dawkowanie fluorouracylu i cisplatyny przyjęto zgodnie ze schematami występującymi w badaniach włączonych do analizy klinicznej, gdyż były zgodne z ChPL.^{9,12} Dawkowanie opisano w Tab. 3.

ChPL Xeloda® dopuszcza stosowanie dwóch schematów dawkowania kapecytabiny, które różnią się sumaryczną dawką podaną pacjentowi w jednym cyklu.⁵ Z uwagi na brak danych umożliwiających określenie odsetka pacjentów, stosujących dawkę 625 mg/m² 2x dziennie wykonano oddzielne porównania dla obu dawek.

Tab. 3
Schemat dawkowania porównywanych terapii.

	Teysuno® + cisplatyna	fluorouracyl + cisplatyna	kapecytabina + cisplatyna
Schemat dawkowania	Cykl: Teysuno®: 25 mg/m ² pc. (w przeliczeniu na dawkę tegafuru) 2x dz. (rano i wieczorem) doustnie przez 21 dni następnie 7 dni bez leczenia cisplatyna: 75 mg/m ² pc. we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie Cykl powtarza się co 4 tygodnie. Po 6 cyklach należy odstawić cisplatinę i kontynuować leczenie produktem Teysuno®.	Cykl: fluorouracyl 1000 mg/m ² /dobę przez 5 dni we wlewie dożylnym cisplatyna: 100 mg/m ² dożylnie co 28 dni Cykl powtarza się co 4 tygodnie. Po 6 cyklach należy odstawić cisplatinę i kontynuować leczenie fluorouracylem	Cykl: kapecytabina 1000 mg/m ² 2x dz. doustnie przez 14 dni, następnie 7 dni przerwy lub kapecytabina 625 mg/m ² 2x dziennie przez cały okres leczenia cisplatyna: 70 mg/m ² co 21 dni Cykl powtarza się co 3 tygodnie
Liczba cykli*	4,5	4,5	6

* na podstawie mediany okresu podawania leczenia w badaniu randomizowanym porównującym Teysuno® w skojarzeniu z cisplatiną z fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatiną; 6 cykli leczenia kapecytabiną z cisplatiną odpowiada 4,5 cyklom (18 tygodni) leczenia Teysuno® w skojarzeniu z cisplatiną

* Dawkowanie Teysuno® w badaniu FLAGS było zgodne z ChPL.

Wszystkie oceniane leki z wyjątkiem Teysuno®, tj. fluorouracyl, kapecytabina oraz cisplatyna finansowane są ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.⁷ Ponadto 2 produkty lecznicze zawierające fluorouracyl, tj. Fluorouracil 1000 medac® i Fluorouracil 500 medac®, znajdują się na wykazie leków refundowanych w chorobach przewlekłych: nowotwory złośliwe. Z uwagi na małą sprzedaż tego produktu leczniczego w okresie styczeń-grudzień 2011 (ok. 450 opakowań zawierających po jednej fiolece leku – patrz aneks)⁶ jak również podanie leku w ramach hospitalizacji koszt nabycia fluorouracylu tak jak i pozostałych leków oszacowano na podstawie katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (Tab. 4).⁷

Tab. 4
Koszt zastosowania 1 mg substancji czynnej stosowanych w chemioterapii.⁷

Substancja czynna	Sposób refundacji	Koszt 1 mg [zł]*	Oszacowanie kosztu
fluorouracyl	katalog sub. czynnych w chemioterapii	0,01567	Tab. 8
cisplatyna	katalog sub. czynnych w chemioterapii	0,84755	Tab. 9
kapecytabina	katalog sub. czynnych w chemioterapii	0,031678	Tab. 7

* koszt 1 punktu = 10 zł

Na potrzeby refundacji producent produktu leczniczego Teysuno® zadeklarował ceny zamieszczone w Tab. 5.

W analizie założono, że terapia produktem leczniczym Teysuno® będzie refundowana w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Przy przyjętych założeniach koszt zastosowania 1 mg produktu leczniczego Teysuno® wynosi ok. 1,11 zł.

Tab. 5
Cena produktu leczniczego Teysuno® zadeklarowana przez producenta.

Opakowanie	Cena opakowania [zł]	Koszt kapsułki [zł]	Koszt 1 mg [zł]*
84 kapsułki po 20 mg	1 872	22,29	1,11428571
126 kapsułek po 15 mg	2 106	16,71	1,11428571

* koszt 1 mg obliczono na podstawie ceny opakowania zadeklarowanej przez producenta

Tab. 6
Zużycie leków w terapii raka żołądka podczas 4,5 cyklu leczenia dla pacjenta o powierzchni ciała 1,77 m².

Schemat chemioterapii	Dawka cisplatyny [mg]	Dawka drugiego leku [mg]
Teysuno® + cisplatyna	664	8 673
fluorouracyl + cisplatyna	885	39 825
kapecytabina + cisplatyna (kapecytabina stosowana przez	743	297 360

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka
- analiza minimalizacji kosztów*

Schemat chemioterapii	Dawka cisplatyny [mg]	Dawka drugiego leku [mg]
14 dni w 21-dniowym cyklu)		
kapecytabina + cisplatyna (kapecytabina stosowana bez przerwy)	743	278 775

Tab. 7
Koszt mg kapecytabiny.

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Xeloda	60 tabl. po 150 mg	5909990893416	267,79	286,54	285,1	C.5.	bezpłatne	0	0,031678
Xeloda	120 tabl. po 500 mg	5909990893515	1776,33	1900,67	1900,67	C.5.	bezpłatne	0	0,031678
Średni koszt mg kapecytabiny (średnia arytmetyczna)									0,031678

Tab. 8
Koszt mg fluorouracylu.

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
5 Fluorouracil - Ebewe	1 fiol. a 100 ml; ; stężenie 50 mg/ml	5909990336258	72,36	77,43	77,43	C.26.	bezpłatne	0	0,015486
5 Fluorouracil - Ebewe	1 fiol. a 20 ml; 1000 mg	5909990450633	14,57	15,59	15,59	C.26.	bezpłatne	0	0,01559
5 Fluorouracil - Ebewe	5 amp. a 5 ml po 250 mg	5909990450657	18,21	19,48	19,48	C.26.	bezpłatne	0	0,015584
Fluorouracil 1000 medac	1 fiol. a 20 ml; stężenie 50 mg/ml	5909990477913	14,57	15,59	15,59	C.26.	bezpłatne	0	0,01559
Fluorouracil 500 medac	1 fiol. a 10 ml; stężenie 50 mg/ml	5909990477814	7,56	8,09	8,09	C.26.	bezpłatne	0	0,01618
Fluorouracil 5000 medac	1 fiol. a 100 ml; stężenie 50 mg/ml	5909990478019	72,85	77,95	77,95	C.26.	bezpłatne	0	0,01559
Średni koszt mg fluorouracylu (średnia arytmetyczna)									0,01567

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka
- analiza minimalizacji kosztów*

Tab. 9
Koszt mg cisplatyny.

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Koszt mg z perspektywy NFZ i połączonej [zł]
Cisplatin - Ebewe	1 fiol. a 20 ml; 10 mg	5909990180813	9,03	9,66	9,66	C.11.	bezpłatne	0	0,966
Cisplatin - Ebewe	1 fiol. a 50 ml; 25 mg	5909990180820	21,6	23,11	23,11	C.11.	bezpłatne	0	0,9244
Cisplatin - Ebewe	1 fiol. a 100 ml; 50 mg	5909990180837	37,8	40,45	40,45	C.11.	bezpłatne	0	0,809
Cisplatin Teva	1 fiol. a 10 ml; ; stężenie 1 mg/ml	5909990722600	8,64	9,24	9,24	C.11.	bezpłatne	0	0,924
Cisplatin Teva	1 fiol. a 50 ml; ; stężenie 1 mg/ml	5909990722631	34,56	36,98	36,98	C.11.	bezpłatne	0	0,7396
Cisplatin Teva	1 fiol. a 100 ml; stężenie 1 mg/ml	5909990722648	67,5	72,23	72,23	C.11.	bezpłatne	0	0,7223
Średni koszt mg cisplatyny (średnia arytmetyczna)									0,84755

2.6.2 Koszty prowadzenia chemioterapii

Oszacowano koszty prowadzenia chemioterapii, w tym:

- koszt podania leku,
- koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii.

Założono, że leki wymagające podania dożylnego, będą podawane w trybie hospitalizacji onkologicznej dorosłych wycenionej w katalogu świadczeń podstawowych w leczeniu szpitalnym, w chemioterapii.⁸ Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym trwającym od 6 do 12 godzin. Niezbędne jest również odpowiednie nawodnienie przed podaniem cisplatyny przez wlew dożylny 100-200 ml/godzinę trwający 6-12 godzin (wlew płynu o objętości co najmniej 1l) oraz nawodnienie po podaniu cisplatyny przez wlew dożylny 2l płynu z prędkością 100-200 ml na godzinę przez 6-12 godzin.⁹ Z uwagi, że realizacja podania cisplatyny zgodnie z ChPL może przekroczyć 24 godzin uznano, że będzie wykonana w ramach hospitalizacji onkologicznej mimo, że w badaniach klinicznych Teysuno[®] cisplatynę podawano we wlewie trwającym 1-3 godziny.^{10,11}

Przyjęto, że fluorouracyl będzie podawany we wlewie trwającym 24h przez 5 kolejnych dni w ramach hospitalizacji onkologicznej, co jest zgodne z ChPL oraz schematem zastosowanym w badaniu randomizowanymi Teysuno[®].^{11,12}

Ze względu na doustne przyjmowanie Teysuno[®] oraz kapecytabiny, podanie tych leków nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.

U pacjentów poddawanych chemioterapii jest wykonywana okresowa ocena skuteczności leczenia onkologicznego. Zgodnie z zarządzeniem świadczenie 'okresowa ocena skuteczności chemioterapii' można łączyć ze świadczeniem 5.08.05.0000007 (porada ambulatoryjna związana z chemioterapią) lub 5.08.05.0000010 (hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym). Koszty świadczeń zamieszczono w Tab. 10. Zgodnie z zarządzeniem okresowa ocena skuteczności chemioterapii musi być wykonana nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż 1 na trzy miesiące. Założono, że u pacjentów będzie wykonywana ocena raz w miesiącu w ramach wizyty ambulatoryjnej. Realizacja świadczenia nie różnicuje kosztów leczenia porównywanych schematów.

Tab. 10
Wycena punktowa świadczeń w ramach terapii zaawansowanego raka żołądka.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Wartość świadczenia [zł]
5.08.05.0000002	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11	52	572
5.08.05.0000007	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52	104

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Wartość świadczenia [zł]
5.08.05.0000010	hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	52	468
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii*	5	52	260

* nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż 1 na trzy miesiące; przy realizacji świadczenia w trybie ambulatoryjnym lub hospitalizacji jednodniowej

Liczbę hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych związanych z realizacją chemioterapii dla analizowanych schematów zamieszczono w Tab. 11.

Tab. 11
Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne wynikające z realizacji chemioterapii.

zdarzenie	Teysuno® + cisplatyna	fluorouracyl + cisplatyna	kapecytabina + cisplatyna
hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (dni)	5	25	6
porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (związana z realizacją okresowej oceny skuteczności terapii)	4	4	4
okresowa ocena skuteczności chemioterapii	4	4	4

2.6.3 Koszty działań niepożądanych

Do analizy zaplanowano włączyć koszty działań niepożądanych 3. i 4. stopnia, które różnicowały porównywane terapie. Spośród wymienionych zdarzeń w analizie uwzględniono koszt leczenia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej (Tab. 12). Częstość występowania pozostałych działań niepożądanych różnicujących porównywane schematy zamieszczono w aneksie (Tab. 31), natomiast przyczyny rezygnacji z szacowania kosztów tych działań niepożądanych opisano poniżej.

Uznano, że wystąpienie nieprawidłowego wyniku parametrów laboratoryjnych, tj. hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia nie generuje kosztów.

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii (PUO) małopłytkowość leczy się tylko w stanie zagrażających życiu powikłań krwotocznych.¹³ Zrezygnowano z szacowania kosztów leczenia trombocytopenii z uwagi na brak danych dotyczących odsetka pacjentów którzy wymagali substytucji płytek krwi a tym samym małą wiarygodność oszacowań.

Częstość leukopenii była niższa niż częstość występowania neutropenii. Założono, że leukopenia wynikała z występowania neutropenii. Nie zidentyfikowano różnic postę-

powania w leczeniu samej neutropenii w porównaniu z neutropenią z jednoczesną leukopenią.

Zrezygnowano z włączenia kosztów leczenia zapalenia jamy ustnej i błon śluzowych z uwagi na małe koszty leczenia, mające niewielki wpływ na ogólne koszty chemioterapii.

Za zasadne uznano przyjęcie takich samych odsetków pacjentów z działaniami niepożądanymi, dla schematu kapecytabina z cisplatiną oraz Teysuno® z cisplatiną. Wynikało to z braku różnicy pomiędzy tymi schematami pod względem bezpieczeństwa leczenia.¹ Odsetki przyjęto za badaniem randomizowanymi FLAGS, co umożliwia porównanie schematu Teysuno® + cisplatyne ze schematem fluorouracyl + cisplatyne.

2.6.3.1 Neutropenia

Koszt neutropenii obliczono na podstawie danych z dokumentu EMA o odsetku pacjentów, u których zastosowano leczenie czynnikami G-CSF podczas badania FLAGS.¹⁴ Zgodnie z wytycznymi PUO preparatów G-CSF nie podaje się rutynowo po wystąpieniu neutropenii.¹³ Tym samym uznano, że oszacowanie kosztów leczenia neutropenii jest bardziej wiarygodne przy uwzględnieniu odsetka badanych stosujących te leki niż odsetka pacjentów, u których wystąpiła neutropenia 3. lub 4. stopnia. Przemawia za tym również odsetek pacjentów z neutropenią uznaną przez EMA za znaczące zdarzenie niepożądane, który był zbliżony do odsetka pacjentów stosujących preparaty G-CSF (Tab. 12).¹⁴ Koszty leczenia neutropenii z uwzględnieniem odsetka pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia obliczono w analizie wrażliwości (patrz rozdz 3.2).

Założono, że lek będzie stosowany przez 7 dni, co jest zgodne z praktyką kliniczną i rekomendacją AOTM.¹⁵

Filgrastym jest jednym z trzech leków refundowanych w leczeniu neutropenii wywołanej chemioterapią. Lek znajduje się na wykazie leków stosowanych w chemioterapii, ale także na liście leków refundowanych w chorobach przewlekłych - nowotwory złośliwe.⁷ Koszt dawki filgrastymu oszacowano na podstawie cen tych preparatów przy uwzględnieniu liczby zrefundowanych opakowań, kwoty refundacji w okresie styczeń-grudzień 2011.²² Sposób oszacowania opisano w aneksie (Tab. 34). Dane dotyczące kosztów zastosowania leczenia filgrastymem zamieszczono w Tab. 14. Założono, że stosowanie terapii filgrastymem, będzie się wiązało z 1 poradą ambulatoryjną związaną z chemioterapią, podczas której zostanie przepisany lek i podana pierwsza dawka leku oraz z 6 kolejnymi wizytami. Nie przewidziano stosowania filgrastymu w profilaktyce neutropenii w kolejnym cyklu po wystąpieniu neutropenii, z uwagi na brak danych, które mogłyby wskazać odsetek pacjentów wymagających tego typu terapii a tym samym niską wiarygodność takich oszacowań. Zgodnie z wytycznymi PUO profilaktyka wtórna jest stosowana u chorych z neutropenią i gorączką neutropeniczną występującą w pierwszym cyklu, u których przewiduje się kolejny epizod neutropenii wymuszający zmniejszenie intensywności leczenia lub powodujący pogorszenie wyniku i jakości życia chorego.¹³

Takie założenie jest założeniem konserwatywnym prowadzącym do zmniejszenia różnicy kosztów leczenia neutropenii pomiędzy schematem Teysuno®+cisplatyna a fluorouracyl+cisplatyna.

Tab. 12
Dane z badania FLAGS dotyczące działań niepożądanych włączonych do analizy.

Działanie niepożądane/zdarzenie	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane/zdarzenie		p
	Teysuno® + cisplatyna	fluorouracyl + cisplatyna	
neutropenia 3. lub 4. stopnia ^{1¶}	32,3	63,6	<0,001
neutropenia określona jako znaczące zdarzenie niepożądane*	18,4	39,2	<0,001
odsetek pacjentów stosujących czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytów*	12,1	23,8	<0,001
gorączka neutropeniczna*†	1,5	6,1	<0,001

* na podstawie danych z raportu EMA; † gorączka neutropeniczna określona jako ciężkie działanie niepożądane; ¶ na podstawie danych zamieszczonych w publikacji z badania FLAGS

Tab. 13
Wycena punktowa świadczeń stosowanych podczas leczenia działań niepożądanych chemioterapii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Wartość świadczenia [zł]
5.08.05.0000007	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52	104

Tab. 14
Koszt 0,5 mln j.m. (dawki) filgrastymu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia i udziału w kwocie refundacji.⁷

Nazwa substancji czynnej	Średni koszt 0,5 mln j.m. z perspektywy płatnika*	Średni koszt 0,5 mln j.m. z perspektywy połączonej*
filgrastym	2,35983	2,394342

* na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2011 (patrz aneks Tab. 34)

2.6.3.2 Gorączka neutropeniczna

Zgodnie z zaleceniami PUO gorączka neutropeniczna u chorych z grupy niskiego ryzyka może być leczona za pomocą doustnej antybiotykoterapii w warunkach ambulatoryjnych. Do tej grupy należą pacjenci hemodynamicznie stabilni bez ostrej leukemii, nie-

wydolności narządu, zapalenia płuc, założonego na stałe cewnika żylnego oraz ciężkiego zakażenia tkanek miękkich. W antybiotykoterapii doustnej stosuje się antybiotyki z grupy chinolonów w skojarzeniu z amoksycyliną i kwasem klawulanowym. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być leczeni antybiotykoterapią dożylną w warunkach szpitalnych.¹³

Założono, że połowa pacjentów będzie leczona antybiotykoterapią dożylną realizowaną w ramach JGP S55, tj. gorączka niejasnego pochodzenia, a czas leczenia nie będzie przekraczał 12 dni i nie będzie zależał od schematu chemioterapii. Wycenę punktową świadczenia zamieszczono w Tab. 15.

Przyjęto, że gorączka u pacjentów niskiego ryzyka ustępowała w okresie 3-5 dni a zwiększenie liczby neutrofilii $\geq 0,5$ G/l następowało przed 7. dniem antybiotykoterapii. Zgodnie z zaleceniami PUO w takiej sytuacji klinicznej rekomenduje się zaprzestanie leczenia po 7 dniach.¹³ Przy tym założeniu pacjent odbywa 2 wizyty ambulatoryjne: inicjującą antybiotykoterapię i kontrolną. Wycenę wizyty ambulatoryjnej zamieszczono w Tab. 15, natomiast koszt leczenia antybiotykami doustnymi jednego pacjenta przez 7 dni wiąże się z refundacją jednego opakowania każdego ze stosowanych leków (Tab. 16).

W publikacji z badania FLAGS a także w raporcie EMA nie zamieszczono danych dotyczących odsetka pacjentów z gorączką neutropeniczną stopnia 3. lub 4. Z uwagi na znaczenie tego działania niepożądanego koszty leczenia gorączki neutropenicznej oszacowano na podstawie informacji z raportu EMA o odsetku pacjentów z gorączką neutropeniczną określoną jako ciężkie działanie niepożądane (Tab. 12).¹⁴

Tab. 15
Wycena punktowa świadczeń realizowanych w toku leczenia gorączki neutropenicznej.^{16,17}

Kod świadczenia	Nazwa	Wartość punktowa	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Cena punktu [zł]	Wartość świadczenia [zł]
5.51.01.0016055	gorączka niejasnego pochodzenia*	27	12	52	1 404
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu**	7	-	10,14†	70,98

* na podstawie załącznika 1 do zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2012 r.; ** na podstawie Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 04.11.2011; † wycena punktu zamieszczona w aneksie 8.3 (Tab. 35).

Tab. 16
Koszt DDD oraz dopłata NFZ do DDD antybiotyków doustnych stosowanych w leczeniu gorączki neutropenicznej.⁷

Nazwa produktu leczniczego	Opakowanie	Liczba DDD	Sposób refundacji	Cena detaliczna	Limit	Dopłata NFZ do opakowania
----------------------------	------------	------------	-------------------	-----------------	-------	---------------------------

Nazwa produktu leczniczego	Opakowanie	Liczba DDD	Sposób refundacji	Cena detaliczna	Limit	Dopłata NFZ do opakowania
Norsept® (norfloksacylina)	20 tabletek po 400 mg	10*	50%	15,26	15,26	7,63
Augmentin® (amoksycyklina + kwas klawulanowy)	14 tabletek po 875 mg amoksycykliny i 125 mg kwasu klawulanowego	12,25**	50%	33,06	33	16,56
Koszt nabycia leku dla jednego pacjenta w terapii 7-dniowej z perspektywy płatnika publicznego [zł]						24,19
Koszt nabycia leku dla jednego pacjenta w terapii 7-dniowej z perspektywy połączonej [zł]						48,32

* DDD = 800 mg; ** DDD = 1 g amoksycykliny (Źródło: WHO)

2.7 Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania z uwagi, że okres leczenia był krótszy niż rok.

3 WYNIKI

Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztu terapii 1 pacjenta. Ponadto wyróżniono koszty: nabycia leków, koszty podania leków, okresowej oceny skuteczności chemioterapii oraz leczenia neutropenii i gorączki neutropenicznej.

3.1 Scenariusz podstawowy

Założenia:

- okres trwania terapii zgodny z badaniami klinicznymi;
- odsetek pacjentów leczonych czynnikami G-CSF.

3.1.1 Koszty leczenia z perspektywy płatnika publicznego

W Tab. 17 zestawiono koszty chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Całkowity koszt terapii był największy dla schematu z fluorouracylem – ok. 17,5 tysiąca zł, natomiast najmniejszy dla leczenia opartego na kapecytabinie stosowanej codziennie – ok. 14,5 tysiąca zł (KC1250). Koszt leczenia schematem z Teysuno® był mniejszy – ok. 14,7 tysiąca zł od schematu z kapecytabiną stosowaną przez 14 dni z 21 dni cyklu – ok. 15,1 tysiąca zł.

Koszt nabycia substancji czynnej stanowi ponad 65% kosztów leczenia dla schematów opartych na Teysuno® (TC) i kapecytabinie, podczas gdy dla schematu z fluorouracylem ponad 90% kosztów związanych jest z podaniem leków.

Koszty leczenia neutropenii i gorączki neutropenicznej były największe dla schematu fluorouracyl + cisplatyna, jednak koszty te stanowiły tylko ok. 2% kosztów całkowitych chemioterapii.

Udział poszczególnych rodzajów kosztów w całkowitym koszcie chemioterapii przedstawiono na Ryc. 1.

Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii jest kosztem niezależnym od stosowanego schematu leczenia.

Zastosowanie schematu Teysuno® + cisplatyna wiąże się mniejszym kosztem o 2 779 zł względem schematu z fluorouracylem oraz o 395 zł względem schematu z kapecytabiną stosowaną przez 14 dni z 21 dni cyklu, natomiast z większym kosztem w porównaniu z kapecytabiną stosowaną bez przerwy o 194 zł (Tab. 17).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz dołączonych do wniosków o refundację¹⁸ oszacowano cenę zbytu netto technologii, dla której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi technologii opcjonalnej. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 18.

Tab. 17

Wyniki analizy: scenariusz podstawowy z perspektywy płatnika publicznego.

Rodzaj kosztów	Technologia wnioskowana		Technologia opcjonalna	
	Teysuno®+cisplatyna (TC)	fluorouracyl+cisplatyna (FC)	kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina+cisplatyna kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
nabycia leków [zł]*	10 226,76 (w tym Teysuno®: 9 664,20)	1 374,14 (w tym fluorouracyl: 624,06)	10 049,84 (w tym kapecytabina: 9 419,77)	9 461,10 (w tym kapecytabina: 8 831,03)
podania chemioterapii [zł]	2 860,00	14 300,00	3 432,00	
okresowej oceny skuteczności chemioterapii [zł]	1 456,00			
leczenia neutropenii [zł]	161,01	316,70	161,01	
leczenia gorączki neutropenicznej [zł]	11,78	47,89	11,78	
całkowity koszt chemioterapii [zł]	14 715,55	17 494,73	15 110,63	14 521,89
różnica pomiędzy schematem z Teysuno® a technologią opcjonalną [zł]	-	-2 779,18	-395,08	193,66

* przy założeniu powierzchni ciała pacjenta = 1,77 m² (patrz aneks Tab. 32)

Tab. 18

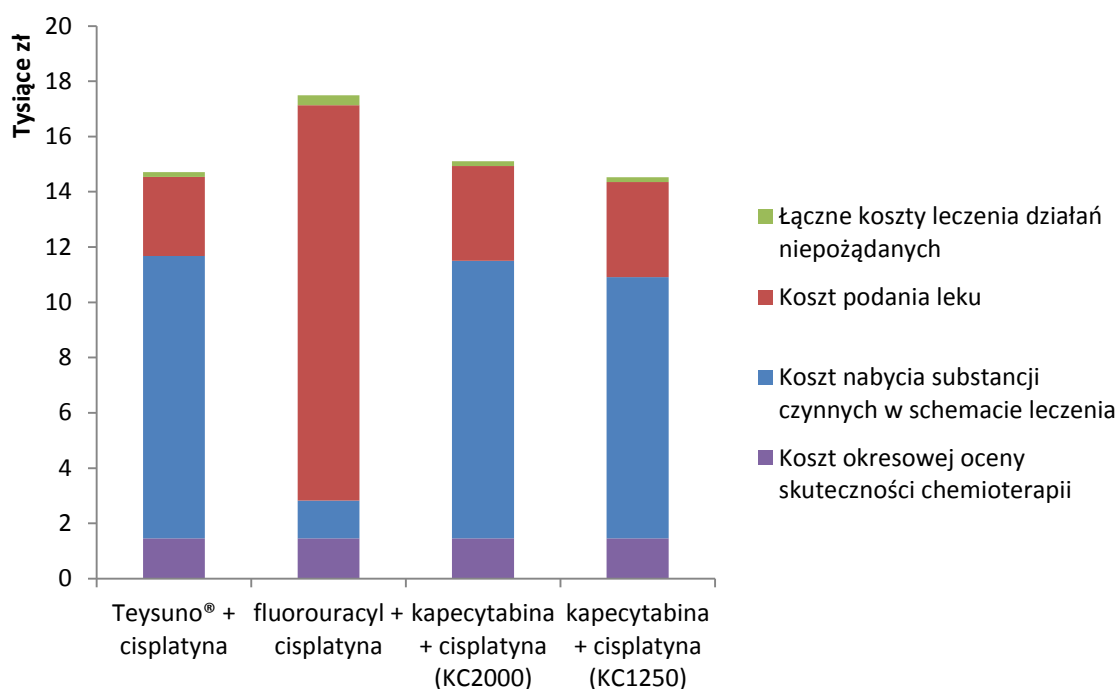
Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – scenariusz podstawowy, perspektywa płatnika.

Schemat względem którego wykonano oszacowanie	fluorouracyl + cisplatyna	kapecytabina + cisplatyna	
		kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
Cena jaką musiałby zadeklarować podmiot odpowiedzialny [zł]	2711,63	2192,1	2063,8
Urzędowa cena zbytu netto produktu Teysuno® [zł]*	2346,51	1896,94	1785,91

* cena jaką musiałby zadeklarować podmiot odpowiedzialny pomniejszona o marżę hurtową i podatek VAT

Ryc. 1

Całkowity koszt chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego, z wyszczególnieniem rodzaju poniesionego kosztu – scenariusz podstawowy.



3.1.2 Koszty leczenia z perspektywy połączonej (NFZ i pacjenta)

Całkowite koszty z perspektywy połączonej różnią się nieznacznie (<5 zł) od całkowitych kosztów z perspektywy płatnika publicznego. Decydują o tym koszty leczenia gorączki neutropenicznej oraz neutropenii. Zmiana perspektywy analizy nie miała wpływu na relacje kosztowe między porównywanymi schematami. Wyniki analizy zamieszczono w Tab. 19.

Tab. 19

Wyniki analizy: scenariusz podstawowy z perspektywy połączonej.

Rodzaj kosztów	Technologia wnioskowana		Technologia opcjonalna	
	Teysu-no®+cisplatyna	fluorouracyl+cisplatyna	kapecytabina+cisplatyna kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
nabycia leków [zł]*	10 226,76 (w tym Teysu-no®: 9 664,20)	1 374,14 (w tym fluorouracyl: 624,06)	10 049,84 (w tym kapecytabina: 9 419,77)	9 461,10 (w tym kapecytabina: 8 831,03)
podania chemioterapii [zł]	2 860,00	1 4300,00	3 432,00	

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysono®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka
– analiza minimalizacji kosztów*

Rodzaj kosztów	Technologia wnioskowana		Technologia opcjonalna	
	Teysono®+cisplatyna	fluorouracyl+cisplatyna	kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
okresowej oceny skuteczności chemioterapii [zł]	1 456,00			
leczenia neutropenii [zł]	163,05	320,72	163,05	
leczenia gorączki neutropenicznej [zł]	11,96	48,63	11,96	
całkowity koszt chemioterapii [zł]	14 717,77	17 499,49	15 112,85	14 524,11
zmiana względem perspektywy płatnika publicznego [zł]	+2,22	+4,76	+2,22	
różnica pomiędzy schematem z Teysono® a technologią opcjonalną [zł]	-	-2 781,72	-395,08	193,66

Tab. 20

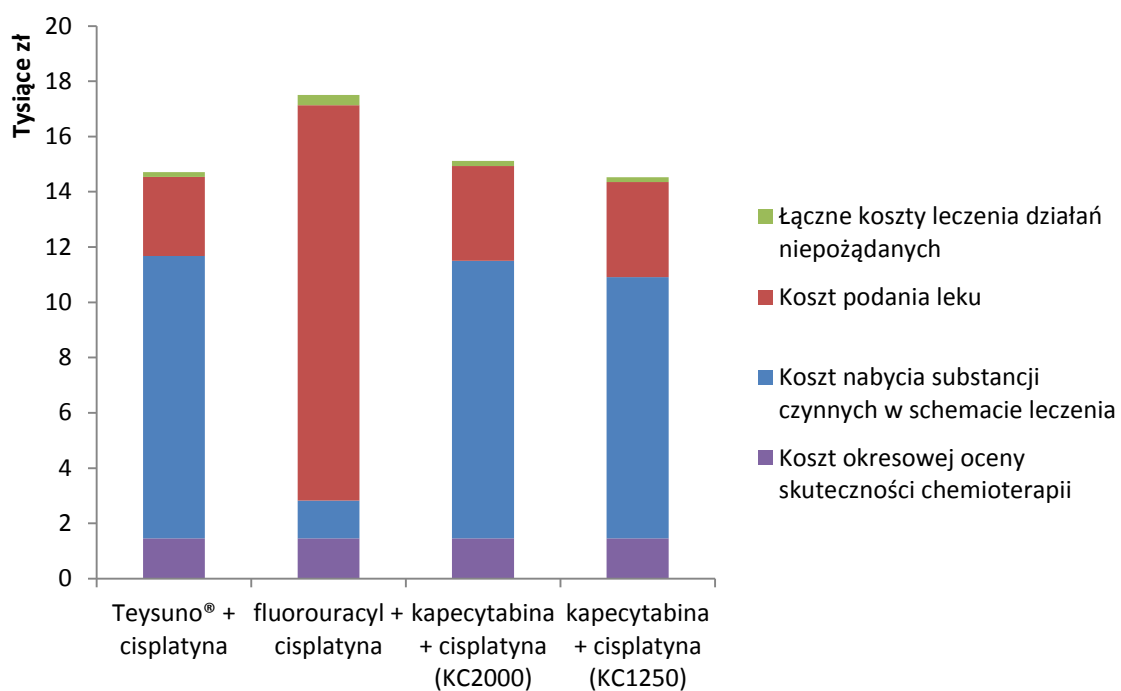
Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysono + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.

Schemat względem którego wykonano oszacowanie	kapecytabina + cisplatyna		
	fluorouracyl + cisplatyna	kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
Cena jaką musiałyby zadeklarować podmiot odpowiedzialny [zł]	2712,18	2192,09	2063,8
Urzędowa cena zbytu netto produktu Teysono® [zł]*	2346,99	1896,93	1785,91

* cena jaką musiałyby zadeklarować podmiot odpowiedzialny pomniejszona o marżę hurtową i podatek VAT

Ryc. 2

Całkowity koszt chemioterapii z perspektywy połączonej, z wyszczególnieniem rodzaju poniesionego kosztu – scenariusz podstawowy.



3.2 Scenariusz podstawowy rozszerzony

Założenia scenariusza podstawowego rozszerzonego:

- czas trwania terapii był zgodny z czasem określonym przez Charakterystykę Produktu Leczniczego Xeloda® (kapecytabina), tj. 6 miesięcy co odpowiada 8 pełnym cyklom podawania kapecytabiny oraz 6 cyklom podawania Teysuno®.⁵
- pozostałe założenia jak dla scenariusza podstawowego.

3.2.1 Koszty leczenia z perspektywy płatnika publicznego

Koszt całkowity chemioterapii schematem z Teysuno® wynosi około 18,9 tysięcy zł i jest o ok. 2,5 tysiąca zł tańszy od schematu z fluorouracylem, o ok. 1,4 tysiąca zł od schematu z kapecytabiną podawaną przez 14 dni w 21-dniowym cyklu oraz o ok. 658 zł od schematu z kapecytabiną podawaną codziennie (Tab. 21).

Tab. 21

Wyniki analizy: scenariusz podstawowy rozszerzony z perspektywy płatnika publicznego.

Rodzaj kosztów	Technologia wnioskowana		Technologia opcjonalna	
	Teysuno®+cisplatyna (TC)	fluorouracyl+cisplatyna (FC)	kapecytabina+cisplatyna kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
nabycia leków [zł]*	13 100,47 (w tym Teysuno®: 12 425,40)	1 732,18 (w tym fluorouracyl: 832,08)	13 399,78 (w tym kapecytabina: 12 559,69)	12 614,80 (w tym kapecytabina: 11 774,71)
podania chemioterapii [zł]	3 432,00	17 160,00	4 576,00	
okresowej oceny skuteczności chemioterapii [zł]	2 184,00			
leczenia neutropenii [zł]	161,01	316,70	161,01	
leczenia gorączki neutropenicznej [zł]	11,78	47,89	11,78	
koszt całkowity chemioterapii [zł]	18 889,26	21 440,77	20 332,57	19 547,59
różnica pomiędzy schematem z Teysuno® a technologią opcjonalną [zł]	-	-2 551,51	-1 443,31	-658,33

* przy założeniu powierzchni ciała pacjenta = 1,77 m² (patrz aneks Tab. 32)

Tab. 22

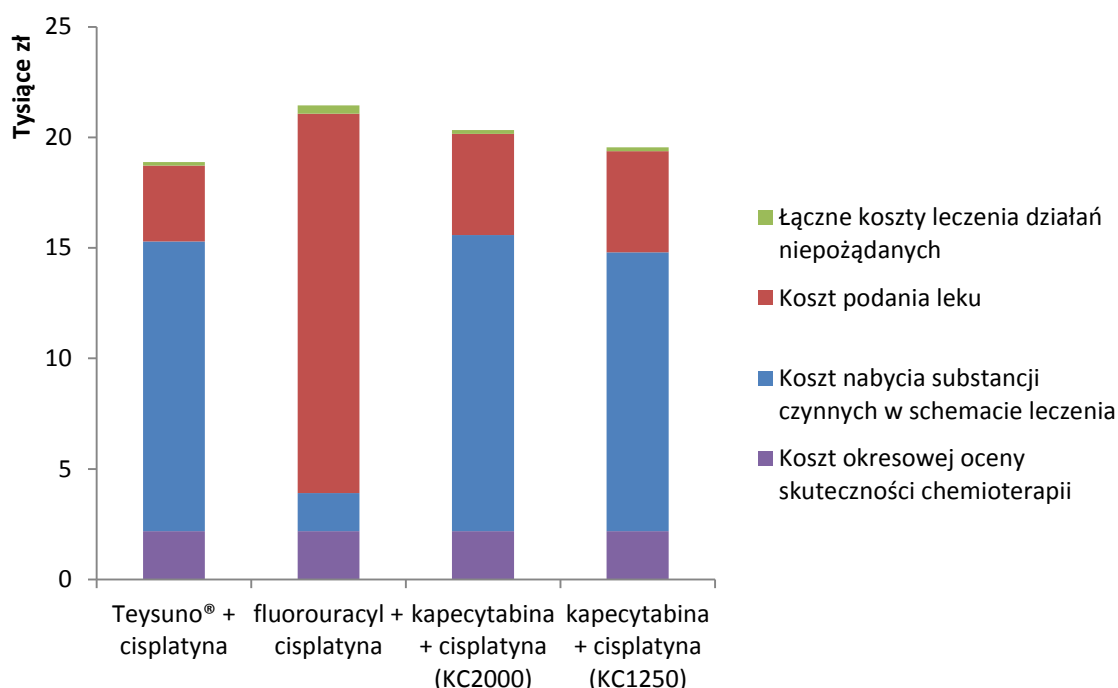
Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – scenariusz podstawowy rozszerzony, perspektywa płatnika.

Schemat względem którego wykonano oszacowanie	fluorouracyl + cisplatyna	kapecytabina + cisplatyna	
		kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
Cena jaką musiałyby zadeklarować podmiot odpowiedzialny [zł]	2538,46	2350,63	2217,58
Urzędowa cena zbytu netto produktu Teysuno® [zł]*	2196,66	2034,12	1918,99

* cena jaką musiałyby zadeklarować podmiot odpowiedzialny pomniejszona o marżę hurtową i podatek VAT

Ryc. 3

Całkowity koszt chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego, z wyszczególnieniem rodzaju poniesionego kosztu – scenariusz podstawowy rozszerzony.



3.2.2 Koszty leczenia z perspektywy połączonej

Zmiana perspektywy z płatnika na połączoną nie wpłynęła na różnicę w koszcie leczenia pomiędzy schematem z Teysuno® a schematem z kapecytabiną. Różnica pomiędzy schematem z Teysuno® a schematem z fluorouracylem zmieniła się nieznacznie, poniżej 1 zł (Tab. 23).

Tab. 23

Wyniki analizy: scenariusz podstawowy rozszerzony z perspektywy połączonej.

Rodzaj kosztów	Technologia wnioskowana		Technologia opcjonalna	
	Teysuno®+cisplatyna (TC)	fluorouracyl+cisplatyna (FC)	kapecytabina+cisplatyna kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
nabycia leków [zł]*	13 100,47 (w tym Teysuno®: 12 425,40)	1 732,18 (w tym fluorouracyl: 832,08)	13 399,78 (w tym kapecytabina: 12 559,69)	12 614,80 (w tym kapecytabina: 11 774,71)
podania chemioterapii [zł]	3 432,00	17 160,00	4 576,00	
okresowej oceny skuteczności chemioterapii [zł]	2 184,00			
leczenia neutropenii [zł]	163,05	320,72	163,05	
leczenia gorączki neutropenicznej [zł]	11,96	48,63	11,96	
całkowity koszt chemioterapii [zł]	18 891,48	21 445,53	20 334,79	19 549,81
różnica pomiędzy schematem z Teysuno® a technologią opcjonalną [zł]	-	-2 554,05	-1 443,31	-658,33

* przy założeniu powierzchni ciała pacjenta = 1,77 m² (patrz aneks Tab. 32)

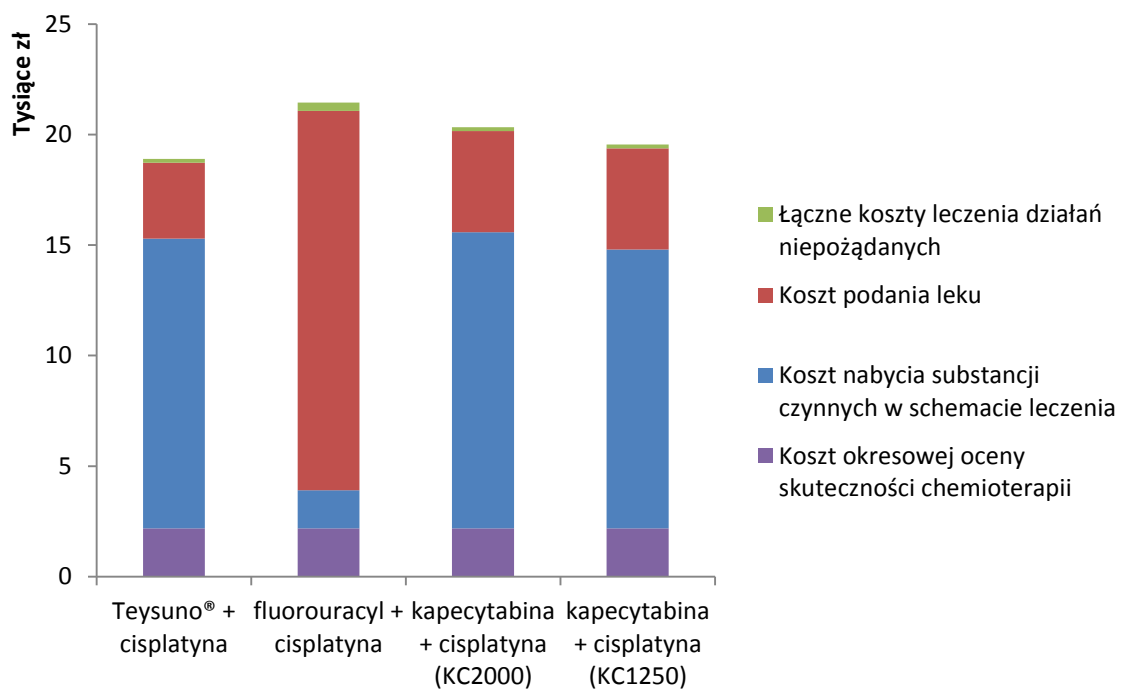
Tab. 24

Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – scenariusz podstawowy rozszerzony, perspektywa połączona.

Schemat względem którego wykonano oszacowanie	fluorouracyl + cisplatyna	kapecytabina + cisplatyna	
		kapecytabina 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
Cena jaką musiałyby zadeklarować podmiot odpowiedzialny [zł]	2538,89	2350,63	2217,58
Urzędowa cena zbytu netto produktu Teysuno® [zł]*	2197,03	2034,12	1918,99

* cena jaką musiałyby zadeklarować podmiot odpowiedzialny pomniejszona o marżę hurtową i podatek VAT

Ryc. 4
Całkowity koszt chemioterapii z perspektywy połączonej, z wyszczególnieniem rodzaju poniesionego kosztu – scenariusz podstawowy rozszerzony.



4 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Z uwagi na znaczną niepewność co do odsetka pacjentów leczonych z powodu neutropenii przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zastosowanie terapii czynnikami G-CSF w jednym cyklu u odsetka pacjentów, u których wystąpiła neutropenia 3. lub 4. stopnia. Analizę wrażliwości przeprowadzono względem scenariusza podstawowego.

Neutropenię 3. lub 4. stopnia obserwowano u 32,3% pacjentów stosujących Teysuno® w skojarzeniu z cisplatyną oraz u 63,6% pacjentów leczonych fluorouracylem w skojarzeniu z cisplatyną (Tab. 12).

Zwiększenie odsetka pacjentów otrzymujących leczenie czynnikiem G-CSF spowodowało zwiększenie kosztów całkowitych terapii o 3% dla schematu fluorouracyl + cisplatyna oraz o 2% dla pozostałych schematów (Tab. 25).

Tab. 25
Koszty chemioterapii, z perspektywy płatnika publicznego: po uwzględnieniu odsetka pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia – analiza wrażliwości.

Rodzaj kosztów	Technologia wnioskowana		Technologia opcjonalna	
	Teysuno® + cisplatyna (TC)	fluorouracyl+cisplatyna (FC)	kapecytabina+cisplatyna 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina+cisplatyna 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
leczenia neutropenii [zł]	429,80	846,30	429,80	
całkowity koszt chemioterapii [zł]	14 984,34	18 024,33	15 379,42	14 790,68
zmiana względem scenariusza podstawowego	+1,8%	+3,03%	+1,78%	+1,85%
różnica pomiędzy schematem z Teysuno® a technologią opcjonalną [zł]	-	-3 039,99	-395,08	193,66

Tab. 26**Koszty chemioterapii, z perspektywy połączonej: po uwzględnieniu odsetka pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia – analiza wrażliwości.**

Rodzaj kosztów	Technologia wnioskowana		Technologia opcjonalna	
	Teysuno®+cisplatyna (TC)	fluorouracyl+cisplatyna (FC)	kapecytabina+cisplatyna 2000 mg/m ² /dz. przez 14 z 21 dni cyklu (KC2000)	kapecytabina+cisplatyna 1250 mg/m ² /dz. podawanie codzienne (KC1250)
leczenia neutropenii [zł]	435,26	857,04	435,26	
całkowity koszt chemioterapii [zł]	14 989,98	18 035,81	15 385,06	14 796,32
zmiana względem scenariusza podstawowego	+1,84%	+3,03%	+1,78%	+1,85%
różnica pomiędzy schematem z Teysuno® a technologią opcjonalną [zł]	-	-3 045,83	-395,08	193,66

5 OGRANICZENIA

Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest jednak uzasadnione w kontekście wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Wyniki analizy wskazują na brak różnicy skuteczności pomiędzy porównywanymi schematami oraz brak różnicy bezpieczeństwa pomiędzy schematem Teysuno® a schematem z kapecytabiną.

W badaniu obserwacyjnym włączonym do analizy klinicznej stosowano Teysuno® w schemacie innym niż zarejestrowany, tj. w cyklu 21 dni: 14 dni leczenia i 7 dni bez leczenia. W badaniu tym pacjenci otrzymywali kapecytabinę w dawce 1250 mg 2x dz. czyli większej niż określona w ChPL (1000 mg 2x dz.), natomiast Teysuno® w dawce mniejszej niż przewiduje ChPL, tj. 50 lub 60 mg dziennie zamiast 50 mg/m². Ocena kosztów terapii dla dawek niezarejestrowanych nie ma uzasadnienia klinicznego. Różnica między analizowanym dawkowaniem, a dawkowaniem w badaniu obserwacyjnym wpływa na wiarygodność założenia o porównywalnej skuteczności analizowanych schematów. Niestety obecnie nie ma dostępnych innych badań porównujących schemat Teysuno® + cisplatyne ze schematem kapecytabina + cisplatyne. Zgodnie z danymi z rejestrów badań klinicznych badanie randomizowane porównujące te schematy jest w toku i jego zakończenie jest planowane w czerwcu 2014 roku.¹⁹

Ograniczeniem analizy jest trudność w oszacowaniu odsetka pacjentów, u których będzie zastosowane leczenie neutropenii. W scenariuszu podstawowym przyjęto założenie, że odsetek ten w populacji polskiej będzie odpowiadał odsetkowi pacjentów z badania, u których zastosowano czynniki G-CSF. Niepewność tego założenia wynika z braku informacji o wskazaniach do zastosowania tego leczenia w badaniu FLAGS. Z tego względu przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zastosowanie terapii czynnikami G-CSF w jednym cyklu u odsetka pacjentów, u których wystąpiła neutropenia 3. lub 4. stopnia. Stwierdzono niewielki wpływ takiej zmiany na całkowity koszt terapii, tj. zwiększenie kosztów o 2-3%. Nie brano pod uwagę kosztów profilaktyki neutropenii, z uwagi na brak danych pozwalających na oszacowanie zużycia leku. Nie powinno to być dużym ograniczeniem analizy z uwagi na mały wpływ kosztu leczenia neutropenii na koszt całkowity chemioterapii.

6 DYSKUSJA

Wykonano minimalizację kosztów dla trzech schematów: Teysuno® + cisplatyna, fluorouracyl + cisplatyna, kapecytabina + cisplatyna, ze względu na dostępność badań w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka. Z przeglądu wytycznych wynika, że nie został określony standardowy schemat chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Obecnie najpowszechniej stosowane schematy chemioterapii oparte są głównie o fluorouracyl i cisplatinę. Schematy te modyfikowane są o leki takie jak docetaksel, oksaliplatyna, irinotekan oraz kapecytabinę.²⁰

W analizie wzięto pod uwagę koszty: nabycia substancji, podania leku, okresowej oceny skuteczności chemioterapii, działań niepożądanych 3. i 4. stopnia różnicujących oceniane technologie. Spośród działań niepożądanych 3. i 4. stopnia analizowano neutropenię oraz gorączkę neutropeniczną. Pominięto pozostałe działania niepożądane z uwagi na małe koszty leczenia, brak możliwości wiarygodnego oszacowania odsetka pacjentów otrzymujących leczenie działania niepożądanego lub brak konsekwencji w postaci leczenia (parametry laboratoryjne). Wszystkie różnicujące działania niepożądane występowały częściej w grupie otrzymujących fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatiną, tym samym pominięcie leczenia niektórych działań niepożądanych jest działaniem konserwatywnym działającym na niekorzyść schematu Teysuno® + cisplatyna. Na niekorzyść schematu z Teysuno® wpływa również założenie o podaniu czynników G-CSF tylko w jednym cyklu po wystąpieniu neutropenii, a więc pominięcie profilaktyki wtórnej. Koszty leczenia działań niepożądanych nie mają wpływu na różnicę w kosztach pomiędzy schematem Teysuno® + cisplatyna a schematem kapecytabina + cisplatyna z uwagi na porównywalne bezpieczeństwo obu schematów.

W scenariuszu podstawowym przyjęto horyzont czasowy zgodny z występującym w badaniach klinicznych, które były podstawą do stwierdzenia o porównywalnej skuteczności ocenianych schematów leczenia. Analizowano również scenariusz podstawowy rozszerzony, w którym długość leczenia przyjęto za ChPL kapecytabiny (Xeloda®), tj. 6 miesięcy czyli 8 pełnych cykli.⁵ W ChPL Teysuno® nie określono długości trwania leczenia.

Koszty przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz połączonej, co jest zgodne z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej opisanymi Rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 02.04.2012 roku.¹⁸ Jedynym zidentyfikowanym kosztem z perspektywy pacjenta był koszt nabycia leków stosowanych u części pacjentów w antybiotykoterapii doustnej podczas leczenia gorączki neutropenicznej. Koszt ten miał niewielki udział w ogólnych kosztach leczenia, a zmiana perspektywy wiązała się ze zmianą kosztu leczenia o kwotę mniejszą niż 6 zł. Z tego względu w analizie wrażliwości wyniki oszacowano tylko z perspektywy płatnika publicznego.

Koszt nabycia substancji czynnej stanowi ponad 50% kosztów leczenia schematem z Teysuno® oraz schematem z kapecytabiną, natomiast koszt podania leków stanowił 80% kosztów ogólnych leczenia schematem z fluorouracylem. Wskazuje to, że największy wpływ na koszty całkowite terapii ma długość okresu leczenia pacjentów, co jest związane z liczbą podanych dawek leku. Czas leczenia przyjęto za randomizowanymi badaniami FLAGS włączonym do analizy klinicznej, który był zbliżony do opisanego w publikacji z badania obserwacyjnego.^{10,11} Nie przeprowadzono analizy dla innego okresu leczenia z uwagi na brak podstaw dla takiego założenia.

Zastąpienie schematu fluorouracyl + cisplatyna przez schemat Teysuno® + cisplatyna to nie tylko zmniejszenie kosztów, ale również skrócenie czasu hospitalizacji chorego, a tym samym możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych wpływająca na poprawę komfortu chorego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie MEDLINE, EMBASE i Cochrane odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dotyczącą produktu Teysuno® w leczeniu raka żołądka będącą analizą efektywności kosztów.[†] Analizę opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego, co ogranicza interpretację wyników analizy. Porównano efektywność kosztową trzech schematów chemioterapii: docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl, tegafur/gimeracyl/oteracyl + cisplatyna oraz kapecytabina + cisplatyna. Dane o skuteczności leków uzyskano z porównania pośredniego przez ramię fluorouracyl + cisplatyna. Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne oraz pośrednie niemedyczne. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia. Zgodnie z wynikami analizy schemat kapecytabina + cisplatyna jest bardziej kosztowo-efektywny niż dwa pozostałe schematy.²¹ Ograniczeniem analizy jest wykorzystanie danych o skuteczności leków z porównania pośredniego.

[†] Strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz diagram QUOROM zamieszczono w aneksie 8.1.

7 PODSUMOWANIE

- Z perspektywy płatnika publicznego 18-tygodniowa terapia (4,5 cyklu Teysuno®) schematem leczenia Teysuno® + cisplatyna (ok. 14,7 tys. zł) jest tańsza o ok. 2,8 tys. zł od terapii schematem fluorouracyl + cisplatyna (ok. 17,5 tys. zł) oraz o ok. 395 zł od terapii schematem z kapecytabiną stosowaną przez 14 dni z 21 dni cyklu (ok. 15,1 tys. zł), natomiast droższa o 194 zł od schematu z kapecytabiną stosowaną codziennie.
- Zmiana perspektywy z płatnika publicznego na połączona prowadzi do nieznacznego zwiększenia kosztów całkowitych o mniej niż 5 zł i nie wpływa na różnicę pomiędzy kosztem schematu z Teysuno® a schematem z kapecytabiną. W niewielkim stopniu (<1 zł) wpływa na różnicę pomiędzy schematem z Teysuno® a schematem z fluorouracylem.
- Wydłużenie leczenia do ok. 6 miesięcy prowadzi do zwiększenia różnicy kosztów pomiędzy schematem z Teysuno® a schematem z kapecytabiną stosowaną przez 14 dni z 21 dni cyklu do poziomu 1 440 zł. Przy wydłużonym czasie leczenia schemat z Teysuno® jest bardziej opłacalny w porównaniu z kapecytabiną stosowaną codziennie (różnica 658 zł) a także względem schematu z fluorouracylem (różnica 2,5 tysiąca zł).
- Największy udział w kosztach leczenia ma koszt nabycia i podania substancji, z tego względu zmiana odsetka pacjentów z leczoną neutropenią, nie wpływa znacząco na wynik analizy. Zwiększenie odsetka pacjentów leczonych czynnikami G-CSF zwiększyło koszty całkowite o 2% dla schematu Teysuno® + cisplatyna i kapecytabina + cisplatyna oraz o 3% dla schematu fluorouracyl + cisplatyna.
- Z uwagi na brak różnicy bezpieczeństwa pomiędzy schematem Teysuno® + cisplatyna, a schematem kapecytabina + cisplatyna, kosztami różnicującymi te technologie były koszty nabycia i podania leku.

8 ANEKS

8.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Tab. 27

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Teysuno® w bazie MEDLINE (Ovid) z 27.06.2012.

1	stomach neoplasms/	67573
2	stomach neoplasm*.mp	67589
3	stomach cancer*.mp	5516
4	gastric cancer*.mp	30931
5	gastric neoplasm*.mp	438
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	74745
7	S-1.mp	36950
8	TS-1.mp	796
9	"S-1 (combination)".mp	1664
10	"S1-tegafur-oxonate combination".mp	0
11	"S1-fluoropyrimidine oxoonate combination".mp	0
12	"BMS 247616".mp	1
13	"BMS247616".mp	1
14	7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	37336
15	6 AND 14	1173
16	exp Economics/	457622
17	quality of life/	99953
18	value of life/	5222
19	Quality-adjusted life years/	5699
20	models, economic/	5093
21	markov chains/	8032
22	monte carlo method/	17016
23	decision tree/	8005
24	economic\$.tw.	130265
25	(cost? or costing? or costly or costed).tw.	285185
26	(price? or pricing?).tw.	21491
27	(pharmacoeconomic? or (pharmaco adj economic?)).tw.	3018
28	budget\$.tw.	16858
29	expenditure\$.tw.	31908
30	(value adj1 (money or monetary)).tw.	294
31	(fee or fees).tw.	11007
32	"quality of life".tw.	120186
33	qol\$.tw.	15530
34	hrqol\$.tw.	5528
35	"Quality adjusted life year\$".tw.	4690
36	qaly\$.tw.	4065
37	cba.tw.	8470
38	cea.tw.	15186
39	cua.tw.	786
40	utilit\$.tw.	100068

41	markov\$.tw.	11040
42	monte carlo.tw.	24525
43	(decision adj2 (tree\$ or analys\$ or model\$)).tw.	9824
44	((clinical or critical or patient) adj (path? or pathway?)).tw.	3288
45	(managed adj2 (care or network?)).tw.	16127
46	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	1050565
47	16 and 46	233

Tab. 28

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Teysuno® w bazie EMBASE (Elsevier) z 27.06.2012.

1	'stomach neoplasms'/syn AND [embase]/lim	63943
2	'stomach neoplasm'/syn AND [embase]/lim	63943
3	'gastric neoplasms' AND [embase]/lim	366
4	'gastric neoplasm' AND [embase]/lim	293
5	'stomach cancers' AND [embase]/lim	348
6	'stomach cancer'/syn AND [embase]/lim	62389
7	'gastric cancers' AND [embase]/lim	3441
8	'gastric cancer'/syn AND [embase]/lim	62389
9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 6 OR 7 OR 8	67391
10	's 1 combination' AND [embase]/lim	82
11	's 1'/syn AND [embase]/lim	41250
12	'ts 1' AND [embase]/lim	645
13	's1 tegafur oxonate combination' AND [embase]/lim	0
14	's1 fluoropyrimidine oxoonate combination' AND [embase]/lim	0
15	'bms 247616' AND [embase]/lim	8
16	bms247616 AND [embase]/lim	1
17	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	41797
18	9 AND 17	1181
19	'health economics'/exp AND [embase]/lim	322945
20	'quality of life'/exp AND [embase]/lim	172303
21	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	130
22	'quality adjusted life year'/exp AND [embase]/lim	7861
23	'monte carlo method'/exp AND [embase]/lim	11643
24	'decision tree'/exp AND [embase]/lim	1488
25	ec.fs:ab,ti AND [embase]/lim	2
26	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	113820
27	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	284135
28	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	18957
29	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	4283
30	budget*:ab,ti AND [embase]/lim	12023
31	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	29896
32	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	1996
33	fee:ab,ti OR fees:ab,ti AND [embase]/lim	7879
34	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	128945
35	qol*:ab,ti AND [embase]/lim	20634
36	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	6634
37	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	7395
38	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	5552

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka
- analiza minimalizacji kosztów*

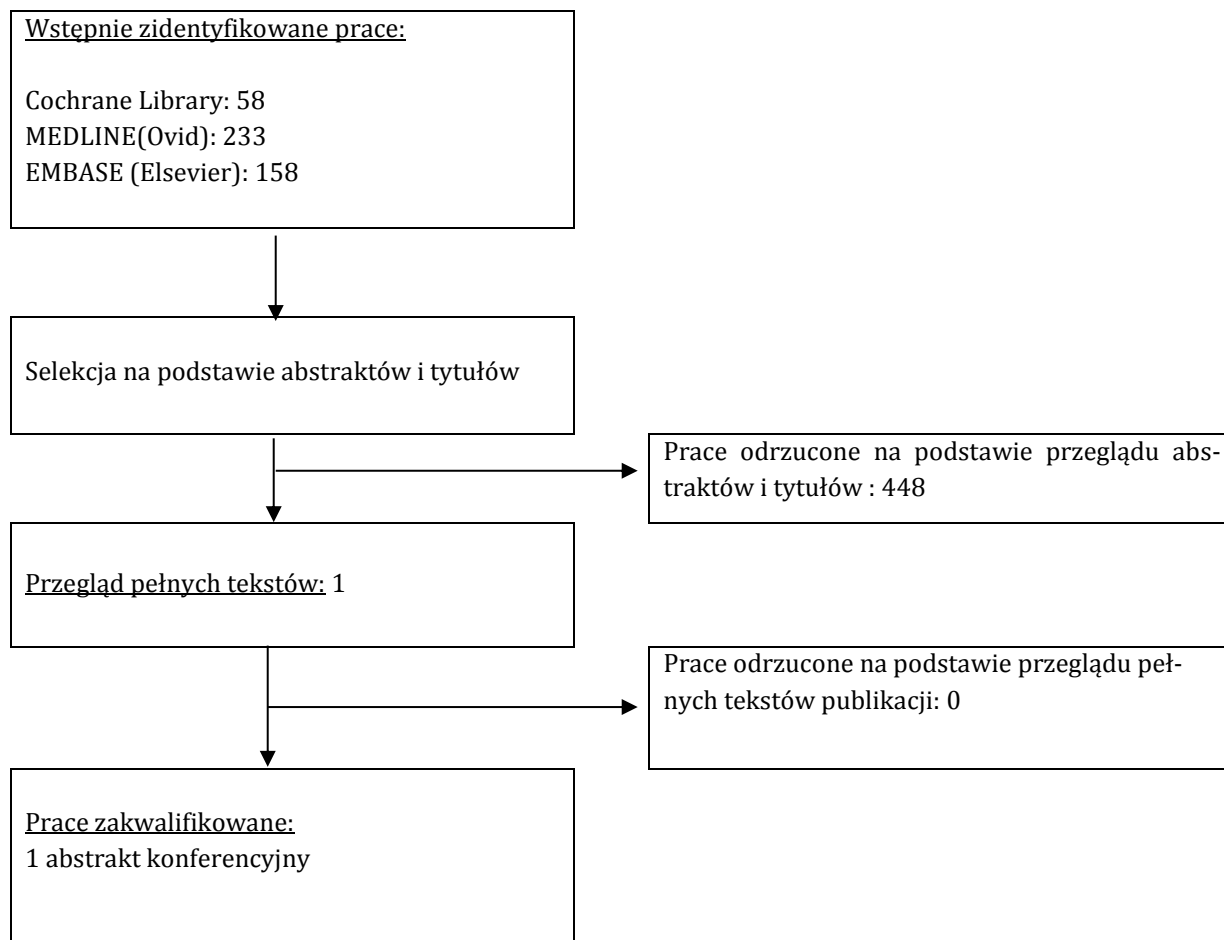
39	cba:ab,ti AND [embase]/lim	7966
40	cea:ab,ti AND [embase]/lim	15737
41	cua:ab,ti AND [embase]/lim	455
42	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	103319
43	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	9214
44	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	16574
45	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	45208
46	clinical:ab,ti OR critical:ab,ti OR patient:ab,ti AND (path*:ab,ti OR pathway*:ab,ti) AND [embase]/lim	4842
47	managed:ab,ti AND (care:ab,ti OR network*:ab,ti) AND [embase]/lim	20743
48	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47	917841
49	18 AND 48	158

Tab. 29

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Teysuno® w bazie Cochrane z 27.06.2012

1	MeSH descriptor Stomach Neoplasms explode all trees	1328
2	(gastric neoplasm*):ti,ab,kw	208
3	(stomach neoplasm*):ti,ab,kw	1436
4	(stomach cancer*):ti,ab,kw	552
5	(gastric cancer*):ti,ab,kw	1750
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2459
7	(S 1 combination):ti,ab,kw	2737
8	(S-1):ti,ab,kw	856
9	(ts-1):ti,ab,kw	15
10	(s1-tegafur-oxonate combination):ti,ab,kw	0
11	(s1-fluoropyrimidine oxoonate combination):ti,ab,kw	0
12	(BMS 247616):ti,ab,kw	0
13	(BMS247616):ti,ab,kw	0
14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3562
15	#14 AND #6	58
16	# 15 in Cochrane Reviews	2
17	# 15 in Other Reviews	0
18	# 15 in Clinical Trials	55
19	# 15 in Methods Studies	0
20	# 15 in Technology Assessments	1
21	# 15 in Economic Evaluations*	0
22	# 15 in Cochrane Groups	0

Ryc. 5
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Teysuno® (diagram QUOROM).



Tab. 30
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące preparatu Teysuno® w leczeniu raka żołądka.

Kod badania	Przypis piśmienniczy
Oh 2011	Oh, J. Y. and Lee, E. K. Cost-effectiveness analysis of combination therapies including class II anticancer drug for advanced or metastatic gastric cancer. Value in Health 2011;14(7), A449.

8.2 Dane z badania klinicznego

Przyczyny braku szacowania działań niepożądanych wymienionych w Tab. 31 zamieszczono w rozdziale 2.6.3.

Tab. 31

Działania niepożądane 3 i 4 stopnia, różnicujące porównywane terapie, których nie włączono do analizy.

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane		p
	Teysuno® + cisplatyna	fluorouracyl + cisplatyna	
leukopenia	13,7	33,2	<0,001
trombocytopenia	8,3	13,5	0,008
hipomagnezemia	0,6	2,6	0,011
hipokaliemia	3,6	10,8	<0,001
hipofosfatemia	0,6	4,5	<0,001
zapalenie jamy ustnej	1,3	13,6	<0,001
zapalenie błon śluzowych	0,8	8,1	<0,001

Tab. 32

Oszacowanie średniej powierzchni ciała pacjenta na podstawie charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniu FLAGS.¹¹

Zakres powierzchni ciała [m ²]	Liczba pacjentów	Założona średnia powierzchnia ciała pacjentów z zakresu [m ²]
≤1,29	9	1,29
1,30-1,49	90	1,29
1,50-1,69	265	1,395
1,70-1,89	389	1,595
1,90-2,09	207	1,795
2,10-2,29	63	1,995

Zakres powierzchni ciała [m ²]	Liczba pacjentów	Założona średnia powierzchnia ciała pacjentów z zakresu [m ²]
≥2,30	6	2,195
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]		1,77

8.3 Dane dotyczące kosztów

Tab. 33

Liczba zrefundowanych opakowań produktów leczniczych między styczniem a grudniem 2011 roku dla produktów leczniczych zawierających fluorouracyl i znajdujących się na wykazie leków refundowanych. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.²²

Kod EAN	Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji
5909990477814	FLUOROURACIL 500 MEDAC	1 ampułkostrzykawka zawierająca 0,5 g fluorouracylu	135	1399,05
5909990477913	FLUOROURACIL 1000 MEDAC	1 ampułkostrzykawka zawierająca 1 g fluorouracylu	331	6874,87

*Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka
- analiza minimalizacji kosztów*

Tab. 34
Koszt dawki filgrastymu w zależności od sposobu refundacji leku.

Substancja czynna/produkt leczniczy	EAN	Liczba dawek*	Cena detaliczna [zł]	Limit	Poziom odpłatności	Koszt opakowania ponoszony przez pacjenta [zł]	Udział w refundacji opakowań [%]	Udział w kwocie refundacji [%]	Koszt dawki perspektywa NFZ [zł]	Koszt dawki perspektywa połączona [zł]
Filgrastym – wykaz refundowanych produktów leczniczych dostępnych w aptece										
NEUPOGEN	5909990312214	300	680,49	680,49	ryczałt	3,2	0,16	79,38	2,257633	2,2683
NEUPOGEN	5909990830510	60	145,69	145,69	ryczałt	3,2	25,62		2,374833	2,428167
NEUPOGEN	5909990830619	96	226,25	226,25	ryczałt	3,2	37,59		2,323438	2,356771
TEVAGRASTIM	5909990739387	60	154,93	154,93	ryczałt	3,2	1,35		2,528833	2,582167
TEVAGRASTIM	5909990739448	96	248,08	248,08	ryczałt	3,2	0,71		2,550833	2,584167
ZARZIO	5909990687763	60	152,04	152,04	ryczałt	3,2	11,87		2,480667	2,534
ZARZIO	5909990687800	96	248,59	248,08	ryczałt	3,71	22,70		2,545521	2,589479
Średni koszt dawki filgrastymu po uwzględnieniu udziału w refundacji opakowań w 2011 roku									2,409963	2,45344
Filgrastym – wykaz refundowanych produktów leczniczych w chemioterapii										
Neupogen	5909990312214	300	650,03	650,03	bezpłatne	0	bd	20,62	2,166767	2,166767

Substancja czynna/produkt leczniczy	EAN	Liczba dawek*	Cena detaliczna [zł]	Limit	Poziom odpłatności	Koszt opakowania ponoszony przez pacjenta [zł]	Udział w refundacji opakowań [%]	Udział w kwocie refundacji [%]	Koszt dawki perspektywa NFZ [zł]	Koszt dawki perspektywa połączona [zł]
Neupogen	5909990830510	60	130,01	130,01	bezpłatne	0	bd		2,166833	2,166833
Neupogen	5909990830619	96	208,01	208,01	bezpłatne	0	bd		2,166771	2,166771
Nivestim	5909990904747	120	520,02	260,02	bezpłatne	0	bd		2,166833	2,166833
Nivestim	5909990904778	300	664,47	650,05	bezpłatne	0	bd		2,166833	2,166833
Nivestim	5909990904808	480	1097,82	1040,08	bezpłatne	0	bd		2,166833	2,166833
Tevagrastim	5909990739387	60	139,24	130,01	bezpłatne	0	bd		2,166833	2,166833
Tevagrastim	5909990739448	96	229,83	208,02	bezpłatne	0	bd		2,166875	2,166875
Zarzio	5909990687763	60	136,36	130,01	bezpłatne	0	bd		2,166833	2,166833
Zarzio	5909990687800	96	230,34	208,02	bezpłatne	0	bd		2,166875	2,166875
Średni koszt dawki filgrastymu (średnia arytmetyczna)									2,166836	2,166836
Średni koszt dawki filgrastymu po uwzględnieniu udziału w kwocie refundacji dwóch sposobów refundacji									2,35983	2,394342

* dawka =0,5 mln j.m./kg mc.; ** na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2011

Tab. 35
Wycena punktowa świadczeń w ramach porady onkologicznej.

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenie w zakresie porady onkologicznej (15.1180.007.11)		
dolnośląski	Karłowickie Centrum Medyczne "Kar-Med" Sp.z o.o.	7,09
kujawsko-pomorski	Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	11
lubuski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	10,40
mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut im.Marii Skłodowskiej-Curie	12,50
podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. ks. B. Markiewicza	9,80
podlaski	Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie	11
wielkopolski	Amika Konsorcjum Medyczne sp. z o.o. Przychodnia Specjalistyczna	9,20
Średnia z 7 województw		10,14

SPIS TABEL

Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego według schematu PICO.	8
Tab. 2 Dane dotyczące skuteczności leczenia z analizy klinicznej: ogólne przeżycie.....	9
Tab. 3 Schemat dawkowania porównywanych terapii.	11
Tab. 4 Koszt zastosowania 1 mg substancji czynnej stosowanych w chemioterapii.....	12
Tab. 5 Cena produktu leczniczego Teysuno® zadeklarowana przez producenta.	12
Tab. 6 Zużycie leków w terapii raka żołądka podczas 4,5 cyklu leczenia dla pacjenta o powierzchni ciała 1,77 m ²	12
Tab. 7 Koszt mg kapecytabiny.	14
Tab. 8 Koszt mg fluorouracylu.....	14
Tab. 9 Koszt mg cisplatyny.....	15
Tab. 10 Wycena punktowa świadczeń w ramach terapii zaawansowanego raka żołądka.	16
Tab. 11 Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne wynikające z realizacji chemioterapii.....	17
Tab. 12 Dane z badania FLAGS dotyczące działań niepożądanych włączonych do analizy.....	19
Tab. 13 Wycena punktowa świadczeń stosowanych podczas leczenia działań niepożądanych chemioterapii.....	19
Tab. 14 Koszt 0,5 mln j.m. (dawki) filgrastymu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia i udziału w kwocie refundacji.....	19
Tab. 15 Wycena punktowa świadczeń realizowanych w toku leczenia gorączki neutropenicznej.....	20
Tab. 16 Koszt DDD oraz dopłata NFZ do DDD antybiotyków doustnych stosowanych w leczeniu gorączki neutropenicznej.	20
Tab. 17 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy z perspektywy płatnika publicznego.....	23
Tab. 18 Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – scenariusz podstawowy, perspektywa płatnika.	23
Tab. 19 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy z perspektywy połączonej.	24
Tab. 20 Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – scenariusz podstawowy, perspektywa łączona.	25
Tab. 21 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy rozszerzony z perspektywy płatnika publicznego.....	27
Tab. 22 Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – scenariusz podstawowy rozszerzony, perspektywa płatnika.....	28
Tab. 23 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy rozszerzony z perspektywy połączonej.....	29
Tab. 24 Oszacowanie urzędowej ceny zbytu netto przy której koszt zastosowania schematu Teysuno + cisplatyna jest równy kosztowi technologii opcjonalnej – scenariusz podstawowy rozszerzony, perspektywa łączona.....	29
Tab. 25 Koszty chemioterapii, z perspektywy płatnika publicznego: po uwzględnieniu odsetka pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia – analiza wrażliwości.....	31
Tab. 26 Koszty chemioterapii, z perspektywy połączonej: po uwzględnieniu odsetka pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia – analiza wrażliwości.....	32

Tab. 27 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Teysuno® w bazie MEDLINE (Ovid) z 27.06.2012.	37
Tab. 28 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Teysuno® w bazie EMBASE (Elsevier) z 27.06.2012.....	38
Tab. 29 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Teysuno® w bazie Cochrane z 27.06.2012	39
Tab. 30 Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące preparatu Teysuno® w leczeniu raka żołądka.	40
Tab. 31 Działania niepożądane 3 i 4 stopnia, różnicujące porównywane terapie, których nie włączono do analizy.	41
Tab. 32 Oszacowanie średniej powierzchni ciała pacjenta na podstawie charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniu FLAGS.....	41
Tab. 33 Liczba zrefundowanych opakowań produktów leczniczych między styczniem a grudniem 2011 roku dla produktów leczniczych zawierających fluorouracyl i znajdujących się na wykazie leków refundowanych. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.....	42
Tab. 34 Koszt dawki filgrastymu w zależności od sposobu refundacji leku.....	43
Tab. 35 Wycena punktowa świadczeń w ramach porady onkologicznej.	45

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Całkowity koszt chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego, z wyszczególnieniem rodzaju poniesionego kosztu – scenariusz podstawowy.	24
Ryc. 2 Całkowity koszt chemioterapii z perspektywy połączonej, z wyszczególnieniem rodzaju poniesionego kosztu – scenariusz podstawowy.	26
Ryc. 3 Całkowity koszt chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego, z wyszczególnieniem rodzaju poniesionego kosztu – scenariusz podstawowy rozszerzony.	28
Ryc. 4 Całkowity koszt chemioterapii z perspektywy połączonej, z wyszczególnieniem rodzaju poniesionego kosztu – scenariusz podstawowy rozszerzony.	30
Ryc. 5 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących preparatu Teysuno® (diagram QUOROM).....	40

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Grab K, Golicki D, Niewada M. Teysuno® (tegafur/gimeracyl/oteracyl) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Analiza kliniczna. HealthQuest. Luty 2012.
- ² Ścisło L, Walewska E, Szczepanik AM, Kłęk S, Kózka M et al. Stan odżywienia pacjentów z rakiem żołądka przed zabiegiem chirurgicznym. Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2011;2:70-75.
- ³ Kalkulator powierzchni ciała <http://www.chemioterapia.pl/index.php?dzial=kalkulator&go=oblicz> [dostęp: 27.03.2012].
- ⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Teysuno® (tegafur/gimeracyl/oteracyl).
- ⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda® (kapecytabina).
- ⁶ Komunikat DGL z dnia 11.01.2012 r. zamieszczony na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4756> [dostęp 14.02.2012].
- ⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 roku.
- ⁸ Załącznik 1e do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10.05.2012.
- ⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord® (cisplatyna).
- ¹⁰ Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, et al. Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. Jpn J Clin Oncol. 2009 Jan;39(1):43-8.
- ¹¹ Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53.
- ¹² Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord® (fluorouracyl).
- ¹³ Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r. Rozdział: Leczenie wspomagające. str.428.
- ¹⁴ Europejska Agencja Leków. Assessment Report for Teysuno (tegafur/gimeracyl/oteracyl). Procedure No.: EMEA/H/C/0001242. EMA. 16 December 2010 EMA/CHMP/831565/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [dostęp: 24.01.2012].
- ¹⁵ Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa AOTM z dnia 31 stycznia 2011r [dostęp 27.02.2012].
- ¹⁶ Załącznik 1 do zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2012 r.
- ¹⁷ Załącznik 5a do zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 listopada 2011 r.
- ¹⁸ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ¹⁹ www.clinicaltrials.gov [dostęp: 31.01.2012].

²⁰ Grab K, Golicki D, Niewada M. Tegafur/gimeracyl/oteracyl (Teysuno®) w zaawansowanym raku żołądka. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Luty 2011.

²¹ Oh, J. Y. and Lee, E. K. Cost-effectiveness analysis of combination therapies including class II anticancer drug for advanced or metastatic gastric cancer. Value in Health 2011;14(7), A449.

²² Wartość refundacji leków na podstawie komunikatu DGL z dnia 15.03.2012
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835&b=1> [dostęp: 26.03.2012].