

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w III linii leczenia przerzutowego raka żołądka

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

Autorzy

[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Servier Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel. /fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Servier Polska Sp. z o.o.
Burakowska 14
01-066 Warszawa
tel. (22) 594 90 00
<https://www.servier.pl/>

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metody	8
2.1 Strategia i technika analityczna	8
2.2 Perspektywa analizy	8
2.3 Horyzont czasowy	8
2.4 Populacja	9
2.5 Model	9
2.6 Komparator	11
2.7 Parametry kliniczne	12
2.7.1 Opis ekstrapolacji krzywych przeżycia	12
2.7.2 Przeżycie całkowite	12
2.7.3 Przeżycie wolne od progresji	16
2.7.4 Czas leczenia	19
2.7.5 Zdarzenia niepożądane	19
2.7.6 Populacyjne ryzyko zgonu	21
2.8 Koszty	21
2.8.1 Koszty triflurydyny/typiracylu	21
2.8.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	24
2.8.3 Koszty BSC	25
2.8.3.1 Koszty monitorowania leczenia	25
2.8.3.2 Koszty badań obrazowych	26
2.8.3.3 Koszty leczenia	29
2.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	32
2.8.5 Koszt opieki terminalnej	32
2.9 Użyteczności stanu zdrowia	33
2.9.1 Stany zdrowia przed i po progresji	33
2.9.2 Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	35
2.10 Zestawienie parametrów modelu	36
2.11 Analiza progowa	37
2.12 Analiza wrażliwości	37
2.13 Analiza probabilistyczna	40
2.14 Dyskontowanie	40
2.15 Walidacja	40
2.15.1 Walidacja wewnętrzna	40

2.15.2	Walidacja konwergencji.....	40
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	42
3	Wyniki.....	43
3.1	Scenariusz podstawowy	43
3.2	Analiza wrażliwości.....	46
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości	46
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	46
4	Ograniczenia.....	50
5	Dyskusja	51
6	Wnioski	54
7	Aneks.....	55
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	55
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	59
7.3	Tablice trwania życia	62
7.4	Koszty paliatywnej chemioterapii	64
7.5	Algorytmy mapowania wyników z EORTC QLQ-C30 do EQ-5D-3L	65
7.6	Opis metody wyznaczenia wartości użyteczności	65
7.7	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	67
	Spis rycin.....	70
	Spis tabel.....	71
	Bibliografia.....	74

Wykaz skrótów i akronimów

3L	Trzecia linia leczenia
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike information criteria</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	Pole pod krzywą przeżycia (ang. <i>area under the curve</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BSA	Średnia powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	Rodzaj populacji w badaniu klinicznym, w której pacjenci są wyjściowo przydzieleni do określonych grup (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pc	Powierzchnia ciała
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PL	Program Lekowy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
■	■
TAGS	Akronim badania III fazy porównania skuteczności i bezpieczeństwa Lonsurf® vs. placebo
ToT	Czas leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego terapię triflurydyną/typiracylem porównano z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC).

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich, trójstanowy model Markova dostarczony przez Wnioskodawcę. Efektywność kosztową triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) porównano z efektywnością kosztową zastosowania BSC.

Analizę przeprowadzono dla 10-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak różnicujących kosztów, wyniki z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Parametry określające charakterystykę populacji (średni wiek, proporcja mężczyzn, średnia powierzchnia ciała) uzyskano z badania TAGS (Shitara 2018), tj. randomizowanego, międzynarodowego, podwójnie zaślepionego badania III fazy, w którym porównywano skuteczność triflurydyny/typiracylu podawanego 2x dziennie z placebo. Badanie to było również źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu tj. krzywych PFS, OS i ToT, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w modelu (metoda obliczania pola pod krzywą, AUC) oraz czas leczenia. Ze względu na dożywoć horyzont analizy ekonomicznej krzywe OS i PFS (wyłącznie dla BSC) musiały być ekstrapolowane ponad zakres czasu obserwacji w badaniu klinicznym. W tym celu przeprowadzono procedurę dopasowania modelowanych rozkładów do krzywych uzyskanych z danych klinicznych. Ze względu na dojrzałość danych PFS dla Lonsurf® oraz danych ToT (dla Lonsurf® i BSC) zdecydowano się uwzględnić w modelu krzywe bezpośrednio z badania. Na podstawie wyników badania TAGS oszacowano również prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2019 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenę podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy.

Niepewność
związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów BSC zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

Wykonano przegląd użyteczności. Ostatecznie do modelu zaimplementowano wartość użyteczności na podstawie wyników oceny jakości życia z badania TAGS. W modelu ekonomicznym zastosowano dwa, możliwe do wyboru, algorytmy przekształcenia wyników jakości życia z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do zmapowanych wyników jakości życia kwestionariusza EQ-5D-3L. Wybrany w analizie podstawowej algorytm *Kontodimopoulos i wsp.*, został opracowany w oparciu o badanie pacjentów z rakiem żołądka, stąd w obecnej analizie wydaje się najbardziej odpowiedni. Algorytm *Longworth i wsp.* oraz odnalezione w ramach przeglądu systematycznego potencjalne zestawy użyteczności przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu.

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną. [Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego) u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), u dorosłych pacjentów w leczeniu przerzutowego raka żołądka (w tym gruczolakoraka połączenia przelykowo-żołądkowego), którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby. Szczegółowe informacje dotyczące triflurydyny/typiracylu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz wnioskowane warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci najlepszej terapii podtrzymującej (ang. *best supportive care, BSC*) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia, w którym uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty leków, monitorowania leczenia, działań niepożądanych) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze zmian stanu zdrowia. Podstawą parametrów klinicznych w modelu było randomizowane badanie III fazy TAGS, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania triflurydyny/typiracylu w porównaniu z placebo.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego), którzy byli leczeni dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby.
Interwencja	Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®)
Komparator	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care, BSC</i>)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) Koszt leczenia Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu zostały ocenione w randomizowanym, międzynarodowym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy TAGS. W badaniu porównywano skuteczność triflurydyny/typiracylu podawanego 2x dziennie (N=337) z placebo (N=170). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (BSC). Mediana okresu obserwacji w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) ogółem wynosiła 10,7 mies. W badaniu TAGS u chorych leczonych w trzeciej linii (3L, populacja wnioskowana) wykazano, że leczenie triflurydyną/typiracylem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 32% (HR=0,68; 95%CI: 0,47; 0,97; p=0,0318). W badaniu oceniono również, że leczenie triflurydyną/typiracylem wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% w porównaniu z leczeniem placebo (HR=0,54; 95%CI: 0,38; 0,77; p=0,0004). W populacji leczonej w 3L wykazano ponad dwukrotne wydłużenie mediany OS vs placebo - mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,8 miesiąca (95%CI: 5,4; 8,0) w grupie otrzymującej triflurydynę/typiracyl i 3,2 miesiąca (95%CI: 2,3; 4,9) w grupie placebo (Δ OS = 3,6 mies., Δ OS = 112,5%). W populacji pacjentów leczonych T/T w 3L, wykazano wydłużenie mediany PFS vs placebo - mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,1 miesiąca w grupie otrzymującej T/T i 1,9 miesiąca w grupie placebo (Δ PFS = 1,2 mies., Δ PFS = 63,2%). Leczenie triflurydyną/typiracylem w 3L wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka pogorszenia stanu sprawności wg ECOG o 40% w porównaniu z placebo (HR=0,60; 95%CI: 0,42; 0,86; p=0,0049). W badaniu TAGS, jakość życia (QoL) została utrzymana wśród pacjentów otrzymujących triflurydynę/typiracyl.

Biorąc pod uwagę powyższe 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).

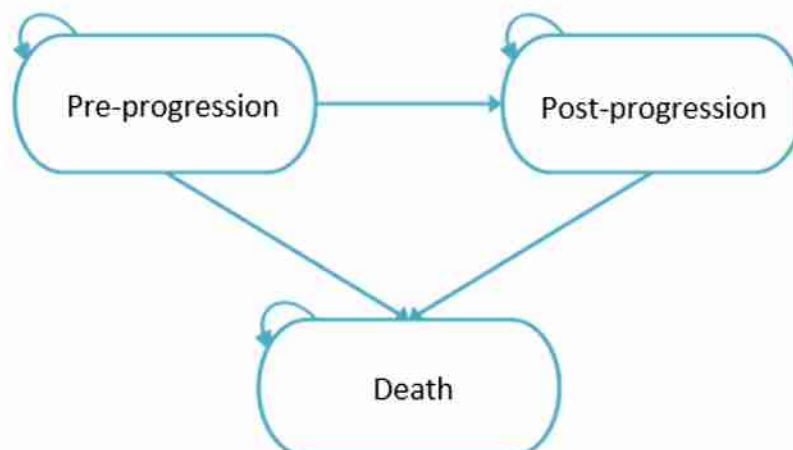
2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o refundację przeprowadzono analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). Nie zidentyfikowano jednak żadnych kosztów po stronie pacjenta. W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 10-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnym. Przyjęto długość horyzontu równą 10 lat ze względu na fakt, że w zaawansowanym raku żołądka mediana przeżycia wynosi kilka miesięcy (mediana OS wynosiła 5,7 mies. w badaniu TAGS). Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 7 dni (tydzień).

Ryc. 1. Stany zdrowia w modelu.



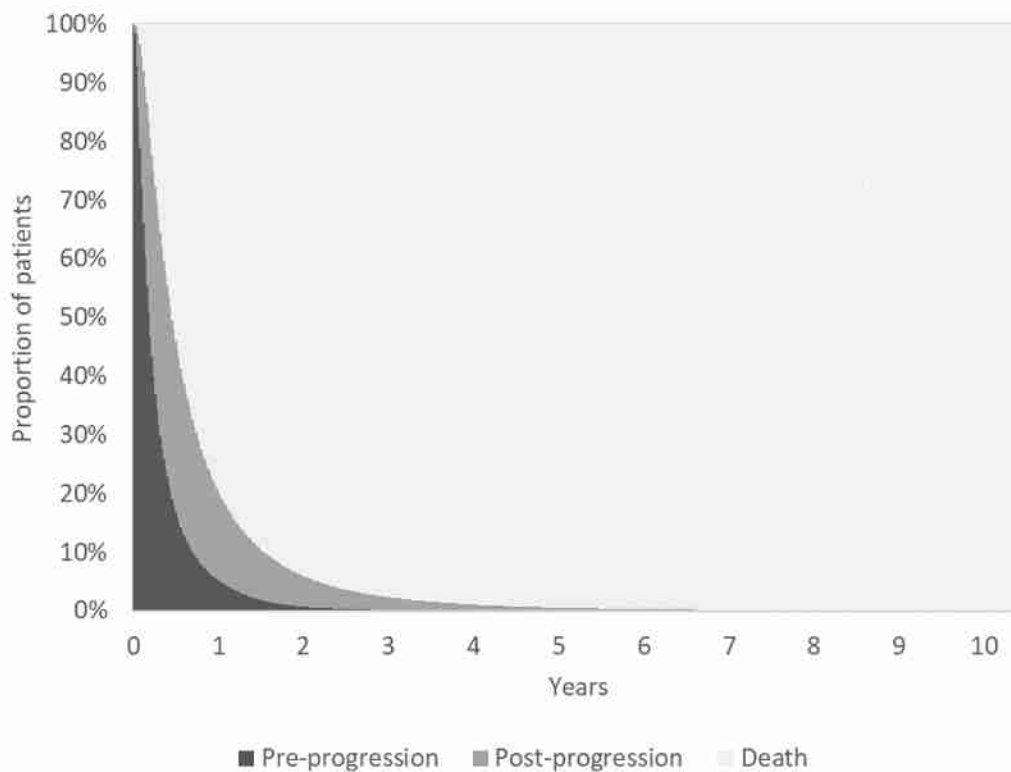
W modelu przeżycia zakłada się, że każdy pacjent może znajdować się w następujących, wzajemnie wykluczających się stanach zdrowia przez całe życie. Są to: stan przed progresją, po progresji oraz zgon. Prawdopodobieństwa przejścia do poszczególnych stanów określone są na podstawie wyników przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) oraz przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) z danych klinicznych i obliczeń pola pod krzywą przeżycia (ang. *area under the curve*, AUC). Prawdopodobieństwa te w każdym czasie sumują się do 100%.

Stan przed progresją obejmuje pacjentów, u których nie nastąpiła jeszcze progresja podczas leczenia podstawowego. Stan po progresji odzwierciedla odsetek pacjentów, którzy doświadczyli progresji, ale pozostają przy życiu.

Na początku wszyscy pacjenci znajdują się w stanie przed progresją. W miarę upływu czasu coraz większa kohorta doświadcza progresji choroby i śmierci. Wszyscy pacjenci (zarówno przed progresją, jak i po progresji) są zagrożeni zgonem. Proporcje pacjentów w określonych stanach zdrowia w każdym modelowanym cyklu są wykorzystywane do oszacowań kosztów, lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Odsetek pacjentów w stanie przed progresją szacuje się bezpośrednio z krzywej PFS; odsetek pacjentów w stanie po progresji w czasie szacuje się na podstawie różnicy między krzywymi PFS i OS w każdym punkcie czasowym; zaś odsetek w stanie zdrowia „zgon” szacuje się jako $1-OS$. Do oszacowania prawdopodobieństwa przejść między stanami wykorzystano krzywe OS i PFS z randomizowanego badania TAGS (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Krzywe PFS oraz OS zostały skorygowane poprzez uwzględnienie śmiertelności ogólnej w populacji, w taki sposób, aby współczynnik śmiertelności populacji w modelu w dowolnym czasie nie był niższy niż współczynnik śmiertelności ogólnej, określonej według tablic trwania życia. Schematycznie określone prawdopodobieństwa przejść w modelu zaprezentowano na Ryc. 2.

Ryc. 2. Ilustracja struktury modelu.



2.6 Komparator

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC). Obecnie w raku żołądka dostępne i finansowane są 24 substancje czynne, w tym 5 z nich dostępne są w ramach programu lekowego, a pozostałe 19 w ramach katalogu chemioterapii, jednak w populacji zgodnej z analizowanym wskazaniem brak jest dostępnej terapii o udowodnionej skuteczności. W III linii leczenia możliwości terapii są bardzo ograniczone z uwagi na z jednej strony stan zdrowia pacjentów (większość pacjentów z rakiem żołądka jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby; stosunkowo niewielka liczba chorych kwalifikuje się do leczenia w III linii), a z drugiej strony na brak w tej linii możliwości zastosowania terapii o udowodnionej skuteczności. Europejskie wytyczne kliniczne wskazują w III linii leczenia jedynie na dwie opcje terapeutyczne tj. terapię triflurydyną/typiracylem oraz BSC (APD 2022).



Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2022).

W celu oszacowania kosztów BSC na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono ankietę wśród ekspertów, której celem było m.in. oprócz oszacowania kosztów monitorowania i diagnostyki, także uwzględnienie innych kosztów medycznych w tym np. radioterapii.

2.7 Parametry kliniczne

Parametry kliniczne w modelu ekonomicznym obejmują dane dotyczące wyników przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), czasu leczenia (ang. *time on treatment*, ToT) oraz dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Wszystkie dane kliniczne dla Lonsurf® oraz BSC pochodzą z badania TAGS, z tym, że wyniki OS, PFS i ToT odnoszą się do subpopulacji w trzeciej linii leczenia. Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy trzema stanami zdrowia w modelu (przed progresją, po progresji, zgon) szacowano metodą obliczania pola pod krzywą przeżycia (ang. *are under the curve*, AUC) wykorzystując krzywe OS i PFS. Z kolei szacując koszty zużycia leku Lonsurf® posłużono się krzywą ToT.

2.7.1 Opis ekstrapolacji krzywych przeżycia

Do ekstrapolacji każdego z wyników (OS, PFS, ToT) zastosowano standardowe parametryczne modele przeżycia. Użyto siedmiu modeli parametrycznych (rozkład wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony gamma, gamma).

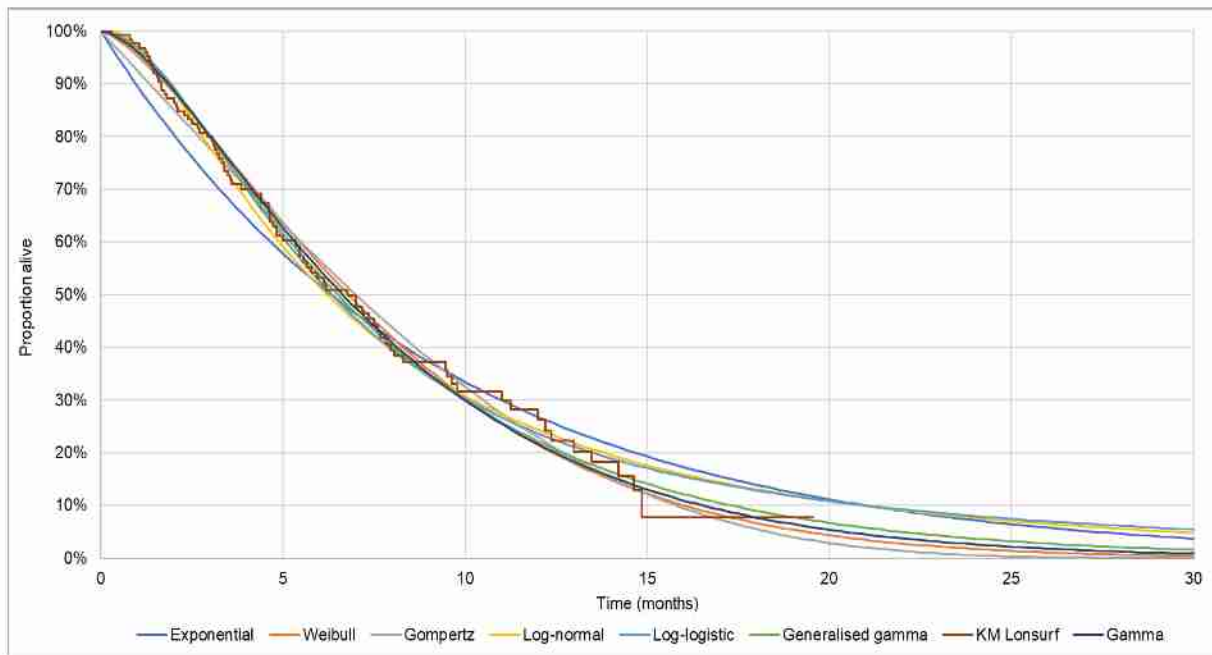
Dla wszystkich parametrów klinicznych, w których rozkład przeżycia dopasowywany jest do krzywych Kaplana-Meiera, model ekonomiczny pozwala uwzględnić rozkłady stratyfikowane i niestratyfikowane. Rozkłady niestratyfikowane szacują przeżycie w grupach Lonsurf® i BSC w ramach jednego modelu, biorąc pod uwagę efekt leczenia. W przeciwnym przypadku, w rozkładach stratyfikowanych, osobne rozkłady dopasowywane są do osobnych grup leczenia (w tym przypadku Lonsurf® i BSC). Wytyczne NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) zalecają, aby w przypadku dostępu do danych pojedynczych pacjentów (jak ma to miejsce w tej analizie), stosować rozkłady stratyfikowane (NICE 2011). Dlatego też autorzy modelu w ramach ekstrapolacji krzywych przeżycia uwzględniali jedynie opcję zastosowania rozkładów stratyfikowanych.

W celu oceny jakości dopasowania modelu przeżycia do danych klinicznych posłużono się: 1) oceną wizualną oraz 2) uwzględniono dwa kryteria dopasowania: kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criteria*, AIC) oraz Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion*, BIC). Im niższy AIC i BIC, tym lepsze dopasowanie modelu do obserwowanych danych. W ocenie dopasowania nie brano pod uwagę klinicznej wiarygodności na podstawie oceny ekspertów. W przypadkach, kiedy „standardowa” metodologia parametryczna przedstawiona powyżej nie zapewniała dobrego dopasowania rozkładów, rozważono alternatywne metody. Zostały one szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach.

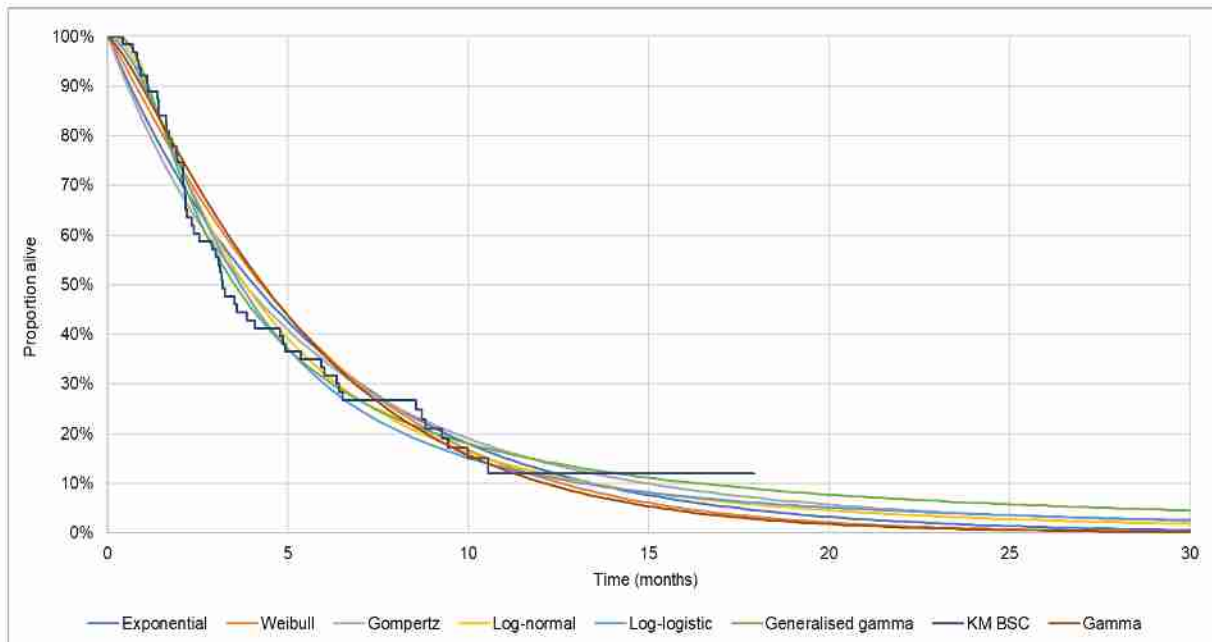
2.7.2 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite OS jest pierwszorzędowym punktem końcowym badania TAGS i zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do daty zgonu. Siedem rozkładów parametrycznych przeżycia dopasowano do danych klinicznych dla subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia z badania TAGS. Na Ryc. 3 i Ryc. 4 przedstawiono rozkłady dopasowane do danych klinicznych.

Ryc. 3. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia całkowitego w subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia - Lonsurf[®].



Ryc. 4. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia całkowitego w subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia - BSC.



W Tab. 3 zestawiono wyniki oceny dopasowania za pomocą kryteriów AIC i BIC, a w Tab. 4 pokazano wyznaczone wartości średnie i mediany dla OS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.

Krzywa gamma jest najlepiej dopasowana statystycznie dla przebiegu wyników grupy leczonej Lonsurf[®], mimo że wszystkie modele poza wykładniczym statystycznie również dobrze pasują do danych. Uogólniony rozkład gamma, rozkład log-normalny i log-logistyczny z kolei najlepiej pasują do danych dla najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). Biorąc pod uwagę kryteria dopasowania i ocenę wizualną uznano, że rozkład log-normalny będzie najlepiej

odpowiadał danym klinicznym dla grupy leczonej Lonsurf®, jak i BSC. Wyniki dopasowania zaprezentowano na Ryc. 5 i Ryc. 6.

Tab. 3. Ocena dopasowania rozkładów przeżycia za pomocą kryteriów AIC i BIC.

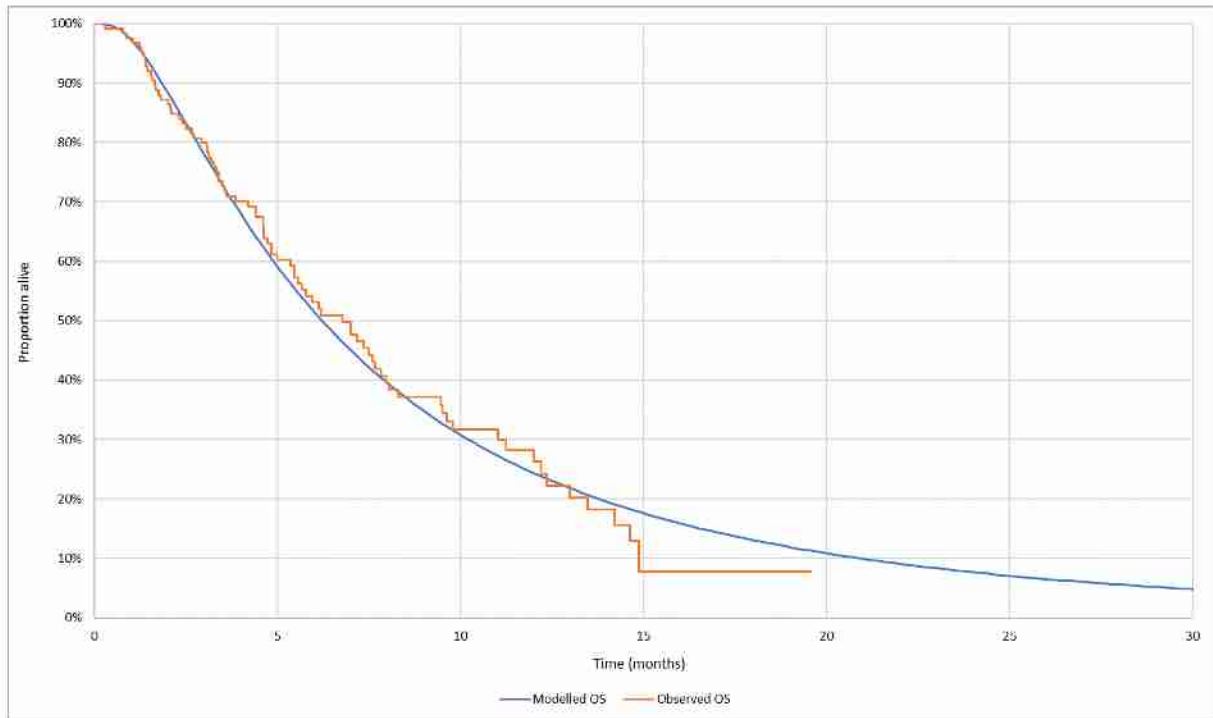
Model	Lonsurf®		BSC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	547,7727	550,6089	294,9762	297,1351
Weibulla	537,0458	542,7184	296,1075	300,4253
Gompertza	541,6208	547,2933	296,3273	300,6450
Log-normalny	538,3302	544,0028	285,1282	289,4459
Log-logistyczny	538,9578	544,6303	286,3908	290,7085
Uogólniony gamma	537,7912	546,3000	284,7358	291,2124
Gamma	536,0889	541,7615	294,5853	298,9031

Tab. 4. Wartości średnie i mediany dla OS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.

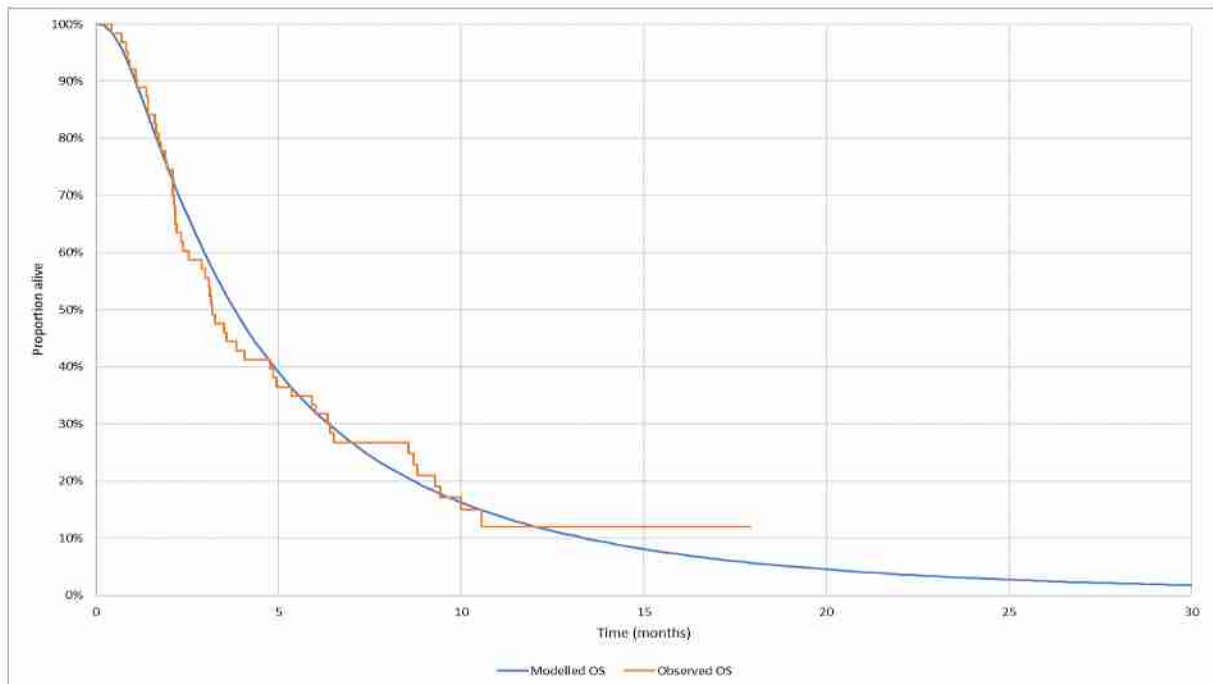
Model	Mediana OS (lata)		Średnia OS (lata)	
	Lonsurf®	BSC	Lonsurf®	BSC
Wykładniczy	0,52	0,33	0,77	0,50
Weibulla	0,56	0,34	0,68	0,48
Gompertza	0,57	0,31	0,67	0,57
Log-normalny	0,52	0,31	0,82	0,52
Log-logistyczny	0,52	0,29	0,87	0,55
Uogólniony gamma	0,54	0,29	0,71	0,66
Gamma	0,54	0,34	0,69	0,48

W modelu ekonomicznym uwzględniono również opcję, w której parametryczny model przeżycia będzie dopasowany do danych klinicznych tylko od momentu odcięcia (wyznaczonego przez użytkownika), a początkowa część danych określających przeżycie całkowite będzie pochodziła bezpośrednio z wyników krzywej Kaplana-Meiera dla OS. Wprowadzono taką możliwość ze względu na dojrzałość danych OS w badaniu TAGS. Rozwiązanie to przetestowano w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Ryc. 5. Wynik dopasowania modelu log-normalnego dla grupy leczonej Lonsurf®.



Ryc. 6. Wynik dopasowania modelu log-normalnego dla grupy leczonej BSC.

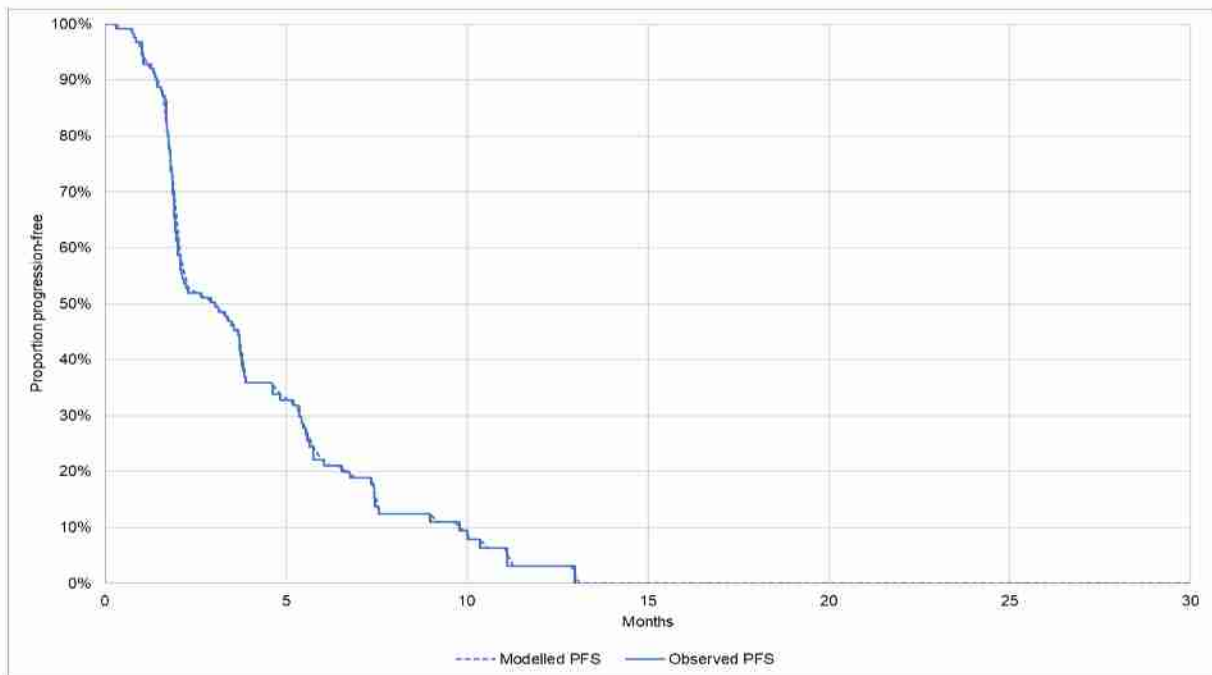


2.7.3 Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji PFS jest drugorzędowym punktem końcowym badania TAGS i zostało zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji lub zgonu. PFS jest oparte na ocenie obrazowania radiologicznego przeprowadzanej przez badaczy na początku badania i potem co 8 tygodni.

Z uwagi na fakt, że dane kliniczne dla grupy leczonej Lonsurf® wyłącznie w III linii są w pełni dojrzałe zdecydowano się uwzględnić je bezpośrednio w modelu ekonomicznym (por. Ryc. 7).

Ryc. 7. Krzywa przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla grupy leczonej Lonsurf® wyłącznie w III linii leczenia.

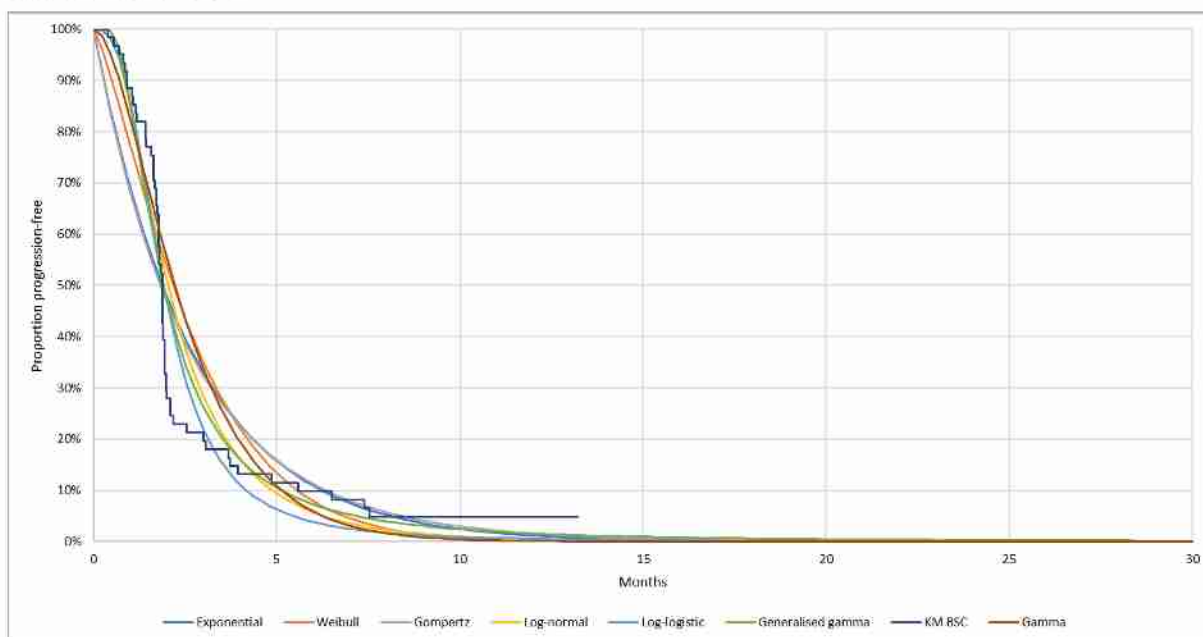


W przypadku BSC analizowano dopasowanie siedmiu rozkładów parametrycznych do danych klinicznych chorych leczonych wyłącznie w III linii leczenia (Ryc. 8). Analiza przebiegu rozkładów wskazuje, że nie są one dobrze dopasowane szczególnie w początkowej fazie (gwałtowny spadek PFS po pierwszych 8 tyg.). W celu uwzględnienia tego problemu w modelu ekonomicznym zaimplementowano rozwiązanie w postaci modelowania odcinkowego, tj. przez pierwsze 8 tyg. brano pod uwagę dane kliniczne PFS bezpośrednio z badania TAGS, a następnie uwzględniano najlepiej dopasowany do pozostałych danych rozkład parametryczny („re-based PSM curves” w modelu). Na Ryc. 9 przedstawiono podejście opisane powyżej.

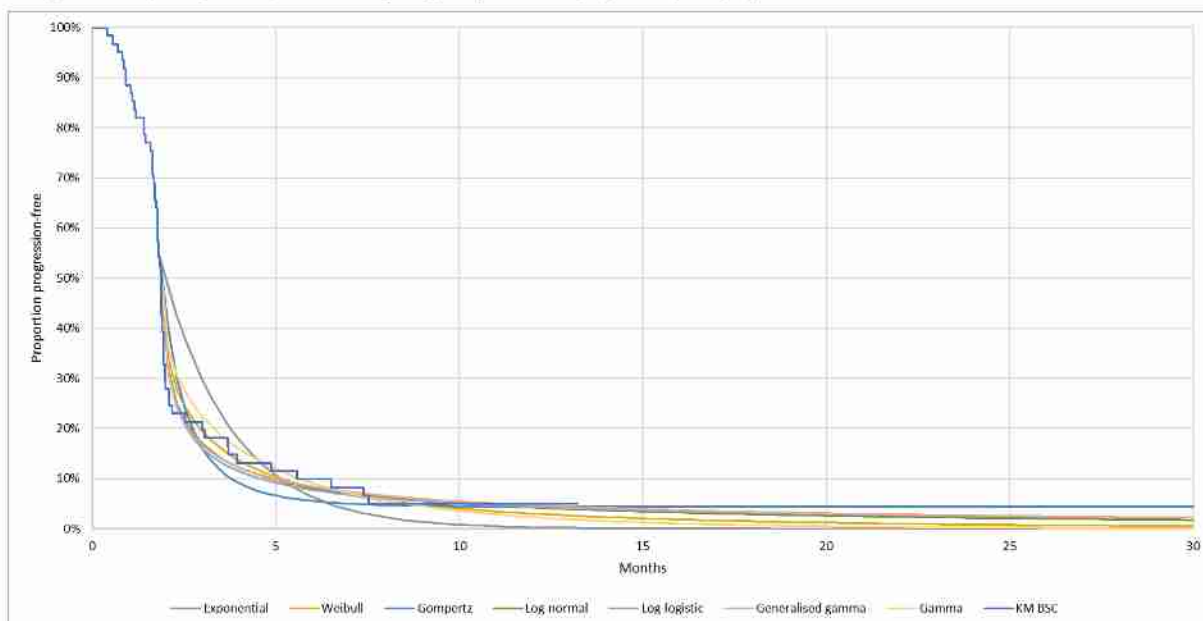
W Tab. 5 zestawiono wyniki oceny dopasowania za pomocą kryteriów AIC i BIC, a w Tab. 6 pokazano wyznaczone wartości średnie i mediany dla PFS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.

Biorąc pod uwagę kryteria dopasowania i ocenę wizualną uznano, że rozkład log-normalny będzie najlepiej odpowiadał danym klinicznym dla grupy leczonej BSC. Wynik dopasowania zaprezentowano na Ryc. 10.

Ryc. 8. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia bez progresji w subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia - BSC.



Ryc. 9. Dane kliniczne PFS (pierwsze 8 tyg.) z badania TAGS + dopasowanie rozkładów do pozostałych danych przeżycia bez progresji w subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia - BSC.



Tab. 5. Ocena dopasowania rozkładów przeżycia za pomocą kryteriów AIC i BIC dla PFS.

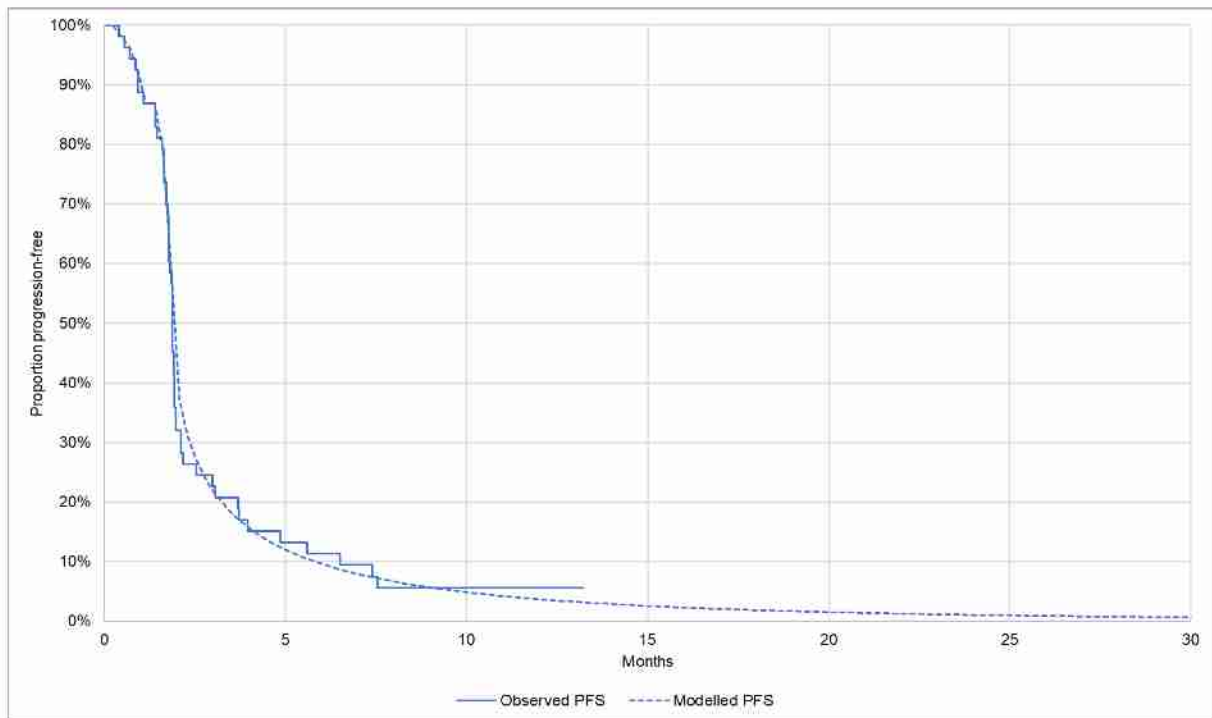
Model	BSC	
	AIC	BIC
Dane kliniczne z badania TAGS		
Wykładniczy	233,4301	235,5890

Model	BSC	
	AIC	BIC
Weibulla	229,3658	233,6836
Gompertza	235,2986	239,6164
Log-normalny	205,1689	209,4866
Log-logistyczny	198,6116	202,9294
Uogólniony gamma	201,5556	208,0323
Gamma	221,9261	226,2439
Dane kliniczne z badania TAGS (pierwsze 8 tyg.) + dopasowanie rozkładu dla pozostałych		
Wykładniczy	101,6600	103,1565
Weibulla	67,4078	70,4009
Gompertza	80,6110	83,6040
Log-normalny	63,3782	66,3712
Log-logistyczny	64,3515	67,3445
Uogólniony gamma	65,2218	69,7113
Gamma	71,1181	74,1111

Tab. 6. Wartości średnie i mediany dla PFS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.

Model	Mediana PFS (lata)		Średnia PFS (lata)	
	Lonsurf®	BSC	Lonsurf®	BSC
Dane kliniczne z badania TAGS				
Krzywe Kaplana-Meiera	0,25	0,15	0,36	0,24
Dane kliniczne z badania TAGS (pierwsze 8 tyg.) + dopasowanie rozkładu dla pozostałych				
Wykładniczy	0,25	0,15	0,36	0,23
Weibulla	0,21	0,15	0,40	0,25
Gompertza	0,25	0,15	0,38	0,41
Log-normalny	0,19	0,15	0,48	0,32
Log-logistyczny	0,21	0,15	0,49	0,36
Uogólniony gamma	0,23	0,15	0,36	0,36
Gamma	0,21	0,15	0,38	0,25

Ryc. 10. Przebieg PFS wg danych klinicznych badania TAGS (pierwsze 8 tyg.) + wynik dopasowania modelu log-normalnego dla grupy leczonej BSC.



2.7.4 Czas leczenia

Czas leczenia liczony jest według daty rozpoczęcia i zakończenia leczenia z badania TAGS. Dane o czasie leczenia dla subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia są w pełni dojrzałe, dlatego zdecydowano o uwzględnieniu ich w modelu ekonomicznym bezpośrednio z badania klinicznego. Na Ryc. 11 zaprezentowano przebieg ToT dla grupy leczonej Lonsurf®, natomiast na Ryc. 12 przebieg ToT dla grupy leczonej BSC.

2.7.5 Zdarzenia niepożądane

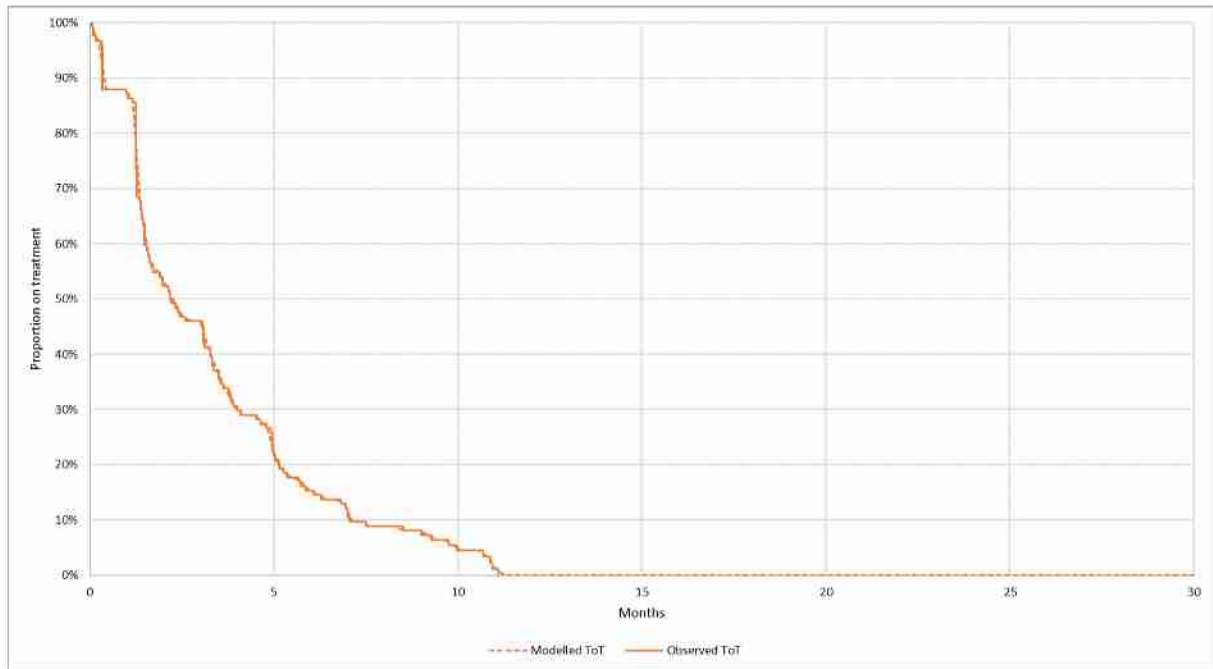
Model ekonomiczny umożliwia dwie opcje uwzględnienia zdarzeń niepożądanych:

- 1) zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się z częstotliwością co najmniej 5% w wybranej grupie leczenia;
- 2) zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się z częstotliwością co najmniej 5% w grupie leczonej Lonsurf® (por. Tab. 7).

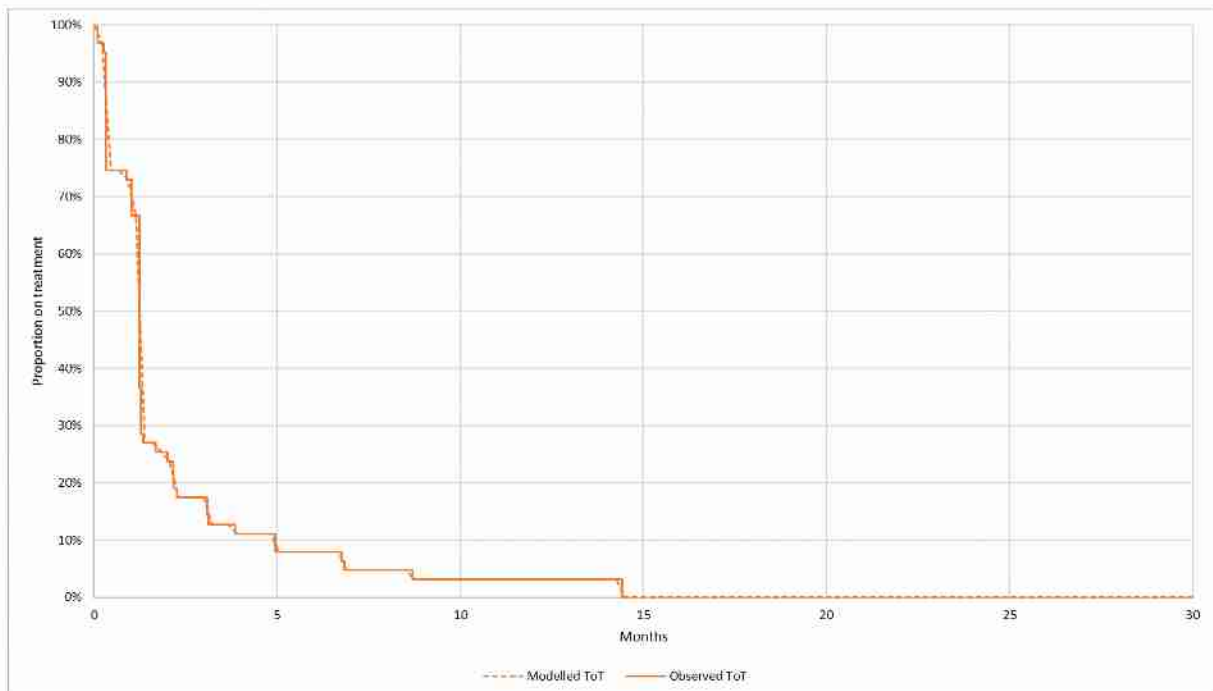
W analizie podstawowej uwzględniono zdarzenia niepożądane wyłącznie związane z leczeniem (opcja 2). W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wpływ uwzględnienia zdarzeń niepożądanych niezależnie od grupy leczenia (opcja 1).

W modelu ekonomicznym następuje przekształcenie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynikające z próby w badaniu TAGS na prawdopodobieństwo w przeliczeniu na cykl w modelu. Aby uwzględnić okres, w którym może wystąpić zdarzenie niepożądane, model wykorzystuje całkowity czas trwania leczenia zgodnie z krzywą ToT.

Ryc. 11. Krzywa czasu leczenia (ToT) dla grupy leczonej Lonsurf® wyłącznie w III linii leczenia.



Ryc. 12. Krzywa czasu leczenia (ToT) dla grupy leczonej BSC wyłącznie w III linii leczenia.



Tab. 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia (co najmniej 5%) w grupie leczonej Lonsurf®.

Zdarzenia niepożądane	Lonsurf (N=335) n (%)
Anemia	37 (11)
Neutropenia	77 (23)
Leukopenia	23 (7)
Zmniejszona Liczba neutrofilii	37 (11)

2.7.6 Populacyjne ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2019 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2019). Zdecydowano się zastosować dane z 2019 r. ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r., spowodowane pandemią COVID-19. Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty triflurydyny/typiracylu

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) w trybie refundacji leku w ramach nowego programu lekowego (PL): „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2022).

Triflurydyna/typiracyl jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1196.0, Tri-flurydyna, typiracyl” w jednym programie lekowym:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”.

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej triflurydyny/typiracylu.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowania preparatu Lonsurf®:

- (15 mg + 6,14 mg) x 20 tabletki powlekane,
- (15 mg + 6,14 mg) x 60 tabletki powlekane,
- (20 mg + 8,19 mg) x 20 tabletki powlekane,
- (20 mg + 8,19 mg) x 60 tabletki powlekane.

Wnioskowana cena zbytu netto poszczególnych opakowań preparatu Lonsurf® wynosi: 2 120,98 zł, 6 362,93 zł, 2 827,97 zł, 8 483,90 zł odpowiednio dla wymienionych w kolejności opakowań powyżej. Oszacowanie kosztu 1 mg leku (na potrzeby szacowania kosztów przyjęto 1 mg triflurydyny) z perspektywy NFZ przedstawiono w Tab. 10.

Zgodnie z opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego 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 (ChPL Lonsurf). Dawkowanie preparatu Lonsurf® oblicza się na podstawie powierzchni ciała (pc.) pacjenta (Tab. 8). Łącznie w cyklu leczenia (28 dni) pacjent zażywa lek przez 10 dni. Z uwagi na fakt, że są to kapsułki podawane doustnie, nie wliczono kosztów podania.

W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący Lonsurf® będą go stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej ToT (czasu leczenia) z badania TAGS (por. Rozdz.2.7.4).

Pominięcia i redukcje dawek obserwowane w badaniu TAGS są uwzględnione w zaimplementowanej w modelu średniej intensywności dawki wynoszącej 84,7% (Shitara 2018). Obliczona jest ona jako iloraz faktycznie podanej dawki do dawki zaplanowanej.

Tab. 8. Dawka początkowa obliczana na podstawie powierzchni ciała pacjenta (ChPL Lonsurf).

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

Tab. 10. Koszty triflurydyny/typiracylu w wariantach bez RSS na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka triflurydyny w opakowaniu [mg]	Liczba tabl. w opakowaniu	Liczba mg triflurydyny w opakowaniu	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS									
(15 mg + 6,14 mg) x 20 tabl. powł.	2 120,98	2 290,66	2 405,19	2 405,19	bezpłatny	15	20	300	8,0173
(15 mg + 6,14 mg) x 60 tabl. powł.	6 362,93	6 871,96	7 215,56	7 215,56	bezpłatny	15	60	900	8,0173
(20 mg + 8,19 mg) x 20 tabl. powł.	2 827,97	3 054,21	3 206,92	3 206,92	bezpłatny	20	20	400	8,0173
(20 mg + 8,19 mg) x 60 tabl. powł.	8 483,90	9 162,61	9 620,74	9 620,74	bezpłatny	20	60	1200	8,0173

Tab. 14. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 91/2022/DGL [Zał.2]).

Kod	Nazwa	Koszt roczny [zł]
5.08.08.000011 4	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	3 579,50

2.8.3 Koszty BSC

W celu oszacowania kosztu najlepszej terapii podtrzymującej (BSC) brano pod uwagę następujące kategorie kosztów:

- koszty monitorowania leczenia:
 - koszty porad specjalistycznych,
 - koszty porad w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii,
- koszty badań obrazowych
 - koszty tomografii komputerowych,
 - koszty RTG klatki piersiowej,
 - koszty scyntygrafii kości,
 - koszty PET (lub PET/CT),
- koszty leczenia w III i kolejnej linii (w tym paliatywna chemioterapia).

2.8.3.1 Koszty monitorowania leczenia

W ramach oszacowania kosztów monitorowania leczenia brano pod uwagę koszty porad specjalistycznych (Tab. 15) oraz koszty porad w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii (Tab. 16).

Podsumowanie oszacowania kosztów zestawiono w i Tab. 18.

Tab. 15. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 5a]).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł] †
5.30.00.0000012	W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

† 1 punkt = 1 zł

Tab. 16. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 97/2022/DGL ujedn. [Zał. 1e]).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł] †
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4

† 1 punkt = 1 zł

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

2.8.3.2 Koszty badań obrazowych

W ramach oszacowania kosztów badań obrazowych brano pod uwagę koszty wykonania tomografii komputerowej, RTG klatki piersiowej, scyntygrafii kości oraz badania PET (lub PET/CT).

Koszty tomografii komputerowej

W ocenie kosztów tomografii komputerowej uwzględniono średnie koszty wyceny: tomografii komputerowej głowy, tomografii komputerowej innej okolicy anatomicznej oraz tomografii komputerowej dwóch lub więcej okolic anatomicznych (Tab. 19). [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 19. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 1b]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	171,00
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	277,00
5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	351,00

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.03.00.0000098	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	365,00
Średni koszt [zł]		291,00
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	192,00
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	320,00
5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415,00
Średni koszt [zł]		309,00
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	233,00
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00
Średni koszt [zł]		386,67

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

Koszty RTG klatki piersiowej

Koszty wykonania RTG klatki piersiowej oszacowano w oparciu o wycenę badania RTG (W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, Tab. 15) [REDACTED]

[REDACTED] Podsumowanie kosztu RTG klatki piersiowej zamieszczono w [REDACTED].

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

Koszty scyntygrafii kości

Koszty wykonania scyntygrafii kości oszacowano w oparciu o wycenę badania scyntygrafii (Tab. 22) [redacted] Podsumowanie kosztu scyntygrafii kości zamieszczono w [redacted]).

Tab. 22. Koszt scyntygrafii całego ciała (układ kostny) (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 1b]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388,00

† 1 punkt = 1 zł

[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt badania PET

Koszty wykonania badania PET oszacowano w oparciu o wycenę badania (Tab. 24) [redacted] Podsumowanie kosztu badania PET zamieszczono w [redacted].

Tab. 24. Koszt badania PET (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 5c]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.10.00.0000103	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2 795,00
5.10.00.0000104	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II	4 142,00
	Średni koszt	3 468,50*

*Zgodnie z danymi sprawozdawczymi NFZ z 2019 i 2020 r. świadczenia PET były realizowane przez 24 świadczeniodawców. Roczna sprawozdana liczba świadczeń wynosiła ok. 60 000. Obecne całkowite roczne wydatki na świadczenia PET wynoszą około 180 mln PLN (AOTMiT 51/2022). Oznacza to, że średni koszt pojedynczego badania będzie wynosił ok. 3 tys. zł, co pokrywa się z oszacowaniem w Tab. 24.

[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.8.3.3 Koszty leczenia

W ramach kosztów leczenia BSC w III i kolejnej linii uwzględniono oszacowanie częstości stosowania i kosztów: paliatywnej chemioterapii, radioterapii paliatywnej, radioterapii stereotaktycznej oraz punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej. Koszty paliatywnej chemioterapii oszacowano w kolejnym podrozdziale, poniżej zaś oszacowano pozostałe kategorie kosztów leczenia.

Kod		Nazwa		Wycena [zł]	

W poniższych tabelach (Tab. 27 - Tab. 29) zestawiono wyceny poszczególnych świadczeń opisywanych w ankiecie. W [redacted] i [redacted] zestawiono zaś podsumowanie oszacowania sumarycznych kosztów dla poszczególnych kategorii leczenia odpowiednio w III i kolejnej linii leczenia.

Tab. 27. Koszt radioterapii paliatywnej (Zarządzenie 87/2022/DSOZ ujedn. [Zał. 1d]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.07.01.0000059	Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	2 812,00
5.07.01.0000060	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	3 551,00
	Średni koszt [zł]	3 181,50

Tab. 28. Koszt radioterapii stereotaktycznej (Zarządzenie 87/2022/DSOZ ujedn. [Zał. 1d]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571,00

Tab. 29. Koszt punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 5a]).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.31.00.0000102	Nakłucie opłucnej - punkcja odbarczająca	115,00
5.31.00.0000102	Nakłucie otrzewnej - punkcja odbarczająca	115,00
	Średni koszt [zł]	115,00

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Paliatywna chemioterapia

[Redacted text block]

Szczegóły dotyczące dawkowania i częstości stosowania chemioterapii uzyskiwano na podstawie informacji z ChPL poszczególnych substancji czynnych. Średni koszt za mg poszczególnych chemioterapeutyków uzyskano z danych NFZ o średnim koszcie substancji czynnych z chemioterapii i programów lekowych. Brano pod uwagę średni koszt z ostatniego roku, tj. średnia z kosztów w okresie od lipca 2021 r. do czerwca 2022 r. (DGL 2022).

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

2.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej założono uwzględnienie w każdym cotygodniowym cyklu modelu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, których występowanie związane jest z leczeniem. Prawdopodobieństwa częstości występowania zdarzeń niepożądanych z badania TAGS dla obu ramion (Lonsurf® i BSC) przeliczono na prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w cyklu modelu. Założono uwzględnianie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania leczenia. W modelu ekonomicznym brano pod uwagę zdarzenia, których częstość występowania była równa co najmniej 5% i zdarzenia te określono jako zdarzenia co najmniej 3. stopnia.

Poniżej (Tab. 34) zestawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP 2020). Oszacowanie kosztu leczenia zmniejszonego apetytu zaproponowano na podstawie średniego kosztu leczenia spadku apetytu uwzględnionego w analizie ekonomicznej leku Lonsurf® we wskazaniu leczenia raka jelita grubego (AOTMiT 97/2017).

Tab. 34. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2020).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37
Neutropenia	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37
Leukopenia	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37
Ból brzucha	F46 Choroby jamy brzusznej	1 783,61
Wodobrzusze	F46 Choroby jamy brzusznej	1 783,61
Zmęczenie	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00
Astenia	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00
Zmniejszenie liczby neutrofilii	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	592,37
Zmniejszenie apetytu	*Oszacowanie na podstawie średniego kosztu leczenia spadku apetytu uwzględnionego w analizie ekonomicznej leku Lonsurf we wskazaniu leczenia raka jelita grubego (AOTMiT 97/2017)	260,31*

2.8.5 Koszt opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 35) 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 2020 roku (Hospicjum 2020). 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.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz taryfikacji świadczeń wg AOTMiT (Tab. 36).

Tab. 35. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2019	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2019 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	59 567	818	73	89%	4 101,87
Opieka stacjonarna	7 455	257	29	11%	9 940,04
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					4 751,26

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

Tab. 36. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 196/2021/DSOZ [Załącznik 1]).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu*	Koszt [zł]
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	6,10	342,76
5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień	1,00	56,19

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

2.9.1 Stany zdrowia przed i po progresji

W analizie podstawowej źródłem danych o użytecznościach stanów zdrowia przed i po progresji było badanie TAGS (subpopulacja wyłącznie w III linii leczenia), którego wyniki zostały zaimplementowane przez autorów modelu ekonomicznego. W badaniu TAGS dane na temat oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zostały zebrane za pomocą dwóch kwestionariuszy:

- kwestionariusza oceny jakości życia Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) EORTC QLQ-C30 (kwestionariusz ten składa się z 30 pytań, które grupowane są w

ramach skali dotyczących ogólnej oceny zdrowia, oceniających stan funkcjonalny oraz oceniających objawy choroby);

- modułu kwestionariusza EORTC (QLQ-STO22) specyficznego dla pacjentów z rakiem żołądka w różnym stopniu zaawansowania choroby i sposobu leczenia (kwestionariusz ten jest stosowany łącznie z kwestionariuszem podstawowym QLQ-C30).

Pacjenci wypełniali kwestionariusz w ciągu 7 dni przed randomizacją, przed podaniem dawki w tym samym dniu leczenia dla ≥ 2 cykli leczenia oraz w ciągu 30 dni po ostatniej dawce leczenia, jeśli nie oceniano jakości życia w ciągu ostatnich 4 tygodni.

W modelu ekonomicznym zastosowano dwa, możliwe do wyboru, algorytmy przekształcenia wyników jakości życia z kwestionariusza EORTC (QLQ-C30) do zmapowanych wyników jakości życia kwestionariusza EQ-5D-3L. Kwestionariusz ten jest również wskazywany w polskich wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) jako właściwe źródło danych o użyteczności stanów zdrowia. Autorzy modelu jako algorytm podstawowy wskazali ten opisany przez *Kontodimopoulos i wsp.* (Kontodimopoulos 2009), a algorytm *Longworth i wsp.* (Longworth 2014) został przetestowany w scenariuszu analizy wrażliwości. Wybrano algorytm *Kontodimopoulos i wsp.*, ponieważ został on opracowany w oparciu o badanie pacjentów z rakiem żołądka, stąd w obecnej analizie wydaje się najbardziej odpowiedni. Opis obu algorytmów przedstawiono w Aneksie 7.4.

W Aneksie 7.6 opisano metodę uzyskania wartości użyteczności z wyników oceny jakości życia. Model umożliwia oszacowanie wartości użyteczności z danych pochodzących z tej samej subpopulacji (populacja w III linii leczenia), co dane uzyskane do oszacowania parametrów klinicznych. Wyniki obliczeń użyteczności zestawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Inne wartości użyteczności wprowadzone przez autorów modelu ekonomicznego pochodzą z analiz NICE przeprowadzonych podobnie jak niniejsza w populacji z przerzutowym rakiem żołądka. Nie były one jednak testowane w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. Zamiast tego wykorzystano wyniki przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeglądu użyteczności stanów zdrowia dla przerzutowego raka żołądka (AOTMiT 2016, por. Aneks 7.2).

W ramach przeglądu odnaleziono trzy publikacje (Zhang 2022, Martin 2018, Al-Batran 2016), które mogłyby być źródłem dla użyteczności stanów przed i po progresji zaimplementowanych w modelu ekonomicznym.

Tab. 38. Wyniki użyteczności stanów przed i po progresji z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

	Stan przed progresją	Stan po progresji
Zhang 2022	0,756*	0,586*
Martin 2018	0,73**	0,66**
Al-Batran 2016	0,74^	0,56^

*Założono, że stan przed progresją będzie wynikiem użyteczności dla zaawansowanego raka żołądka (AGC), a stan po progresji wynikiem odejmowania użyteczności przed progresją i wartości 0,15, która z kolei jest różnicą między stanem wczesnego raka żołądka (EGC: 0,906) a stanem zaawansowanego raka żołądka (ADC: 0,756).

**Wykorzystano wynik użyteczności na podstawie EQ-5D w populacji stosującej regorafenib na początku badania i po 12 tyg. (Tabela 2).

^Założono, jako stan przed progresją wynik EQ-5D index na początku badania (0,74) w grupie leczonej ramucyrumabem i paklitakselem; do obliczenia użyteczności w stanie po progresji wykorzystano dekrement użyteczności po zakończeniu leczenia wynoszący w tej grupie -0,176.

2.9.2 Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym, oprócz użyteczności stanów zdrowia, w obliczeniach QALY uwzględniono także zmniejszenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Zakres zmniejszonych wartości użyteczności oszacowano bazując na założeniach analizy ramucyrumabu w raku żołądka przeprowadzonej dla agencji NICE (NICE TA378). Podsumowanie tych oszacowań zamieszczono w Tab. 39.

Tab. 39. Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	Referencja
Anemia	-0,115	NICE TA378
Neutropenia	-0,09	NICE TA378
Leukopenia	-0,09	Założenie - tożsame z neutropenią
Ból brzucha	-0,069	NICE TA378
Wodobrzusze	0,00	Brak danych
Zmęczenie	-0,119	NICE TA378
Astenia	0,00	Brak danych
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	0,00	Brak danych
Zmniejszona liczba neutrofilii	-0,09	Założenie - tożsame z neutropenią
Zmniejszenie apetytu	0,00	Brak danych

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 40).

Tab. 40. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		10 lat (dożywni)
Długość cyklu w modelu		7 dni (tydzień)
Charakterystyka populacji		
Średni wiek		████████
Proporcja mężczyzn		██
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		████████
Parametry kliniczne		
Przeżycie całkowite (OS): Lonsurf		Model log-normalny
Przeżycie całkowite (OS): BSC		Model log-normalny
Przeżycie wolne od progresji (PFS): Lonsurf		Badanie TAGS
Przeżycie wolne od progresji (PFS): BSC		Badanie TAGS (8tyg.) + model log-normalny
Czas leczenia: Lonsurf		Badanie TAGS
Czas leczenia: BSC		Badanie TAGS
Zdarzenia niepożądane (prawdopodobieństwo)		Tab. 7
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia, rok 2019 (Aneks 7.3)
Parametry kosztowe		
Koszt triflurydyny/typiracylu (za mg)	RSS	████████
	Bez RSS	8,0173 (Tab. 10)
Dawkowanie triflurydyny/typiracylu		35 mg/m ² pc. 2 x na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu
Średnia intensywność dawki		84,7%
Czas leczenia		ToT
Koszt podania (doustne)		0,00 zł
Porady ambulatoryjne w PL	Koszt porady [zł]	108,16 (Tab. 11)
	████████	██
Kwalifikacja do PL	Koszt kwalifikacji [zł]	338,00 zł (Tab. 13)
Diagnostyka w PL	Koszt roczny [zł]	3 579,50 zł (Tab. 14)
Koszty BSC		
Porady specjalistyczne	Koszt porady specjalistycznej [zł]	75,00 (Tab. 15)

Tab. 41. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Horyzont analizy	10 lat (dożywni)	5 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie z uwagi na konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont badania TAGS.
Inny sposób modelowania przebiegu krzywych OS dla Lonsurf®	Model parametryczny na podstawie wyników z badania TAGS.	Dane bezpośrednio z badania TAGS (do punktu odcięcia), później modelowanie parametryczne.	Uwzględnienie innego podejścia do modelowania przebiegu OS.
Inny sposób uwzględniania zdarzeń niepożądanych	Uwzględnienie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia pojawiających się w badaniu TAGS z częstotliwością co najmniej 5% i związanych z leczeniem.	Uwzględnienie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia pojawiających się w badaniu TAGS z częstotliwością co najmniej 5% i niezależnych od leczenia.	Uwzględnienie innego podejścia do uwzględniania zdarzeń niepożądanych.
Inny algorytm przeliczania użyteczności	Algorytm Kontodimopoulos i wsp.	Algorytm Longworth i wsp.	Uwzględnienie drugiego wariantu przeliczenia użyteczności z wyników badania TAGS.
Zestaw użyteczności 1	Użyteczności z badania TAGS	Użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego (Zhang 2022).	Uwzględnienie użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.
Zestaw użyteczności 2	Użyteczności z badania TAGS	Użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego (Martin 2018).	Uwzględnienie użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.
Zestaw użyteczności 3	Użyteczności z badania TAGS	Użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego (Al-Batran 2016).	Uwzględnienie użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.
Koszt diagnostyki w PL min	Średni roczny: 3 579,50 zł	Średni roczny: 3 221,55 zł	Uwzględnienie niepewności w zakresie oszacowania kosztu diagnostyki w PL.
Koszt diagnostyki w PL max	Średni roczny: 3 579,50 zł	Średni roczny: 3 937,45 zł	
Koszty BSC min	██████████ ██████████	██████████ ██████████	Uwzględnienie niepewności w zakresie oszacowania kosztów BSC.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Koszty BSC max	[REDACTED]	[REDACTED]	Uwzględnienie niepewności w zakresie oszacowania kosztów BSC.

2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń. Górne i dolne zakresy ograniczeń wartości parametrów zostały obliczone z wykorzystaniem danych o rodzaju przypisanego rozkładu lub, jeśli nie oznaczono takowego, przedziały wartości parametru mieściły się w zakresie +/- 10% wartości średniej. Opis rozkładów przypisanych do parametrów zamieszczono w Tab. 42, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszu „Parameters” modelu ekonomicznego.

Tab. 42. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry rozkładów (PFS, OS, ToT)	Wielowymiarowy normalny
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Beta
Użyteczności stanów zdrowia	Wielowymiarowy normalny, beta
Koszty (PL, monitorowanie, działania niepożądane, opieka terminalna)	Gamma

2.14 Dyskontowanie

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

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

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

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 2 analizy oceniające efektywność kosztową zastosowania triflurydyny/typiracylu w porównaniu z BSC (Gourzoulidis 2021, Zhou 2020) u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka. Opis metodyki poszczególnych analiz zestawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie
Gourzoulidis 2021	Grecja	Servier Hellas	Model typu PSM (ang. <i>partitioned survival model</i>) bazujący na krzywych OS i PFS.	BSC	10-letni	3,5% (dla kosztów i wyników klinicznych)
Zhou 2020	USA	National Natural Science Foundation of China	Model Markova	BSC	bd	bd

bd brak danych

W analizie Gourzoulidis 2021 zastosowanie triflurydyny/typiracylu pozwalało uzyskać o 0,180 lat życia i o 0,107 QALY więcej w porównaniu do zastosowania BSC. Terapia triflurydyną/typiracylem wiązała się z większymi kosztami całkowitymi (ok. 23 861 zł) w 10-letnim horyzoncie czasowym i prowadziła do wyniku ICUR na poziomie 222 355 zł/QALY, co pozwoliło jej uzyskać status terapii efektywnej kosztowo (Gourzoulidis 2021).

W analizie Zhou 2020 zastosowanie triflurydyny/typiracylu pozwalało uzyskać o 0,06 QALY więcej w porównaniu do zastosowania BSC. Terapia triflurydyną/typiracylem wiązała się z dużo większymi kosztami całkowitymi (ok. 278 844 zł) w 10-letnim horyzoncie czasowym. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że koszty te wynikały wyłącznie z zastosowania leku, natomiast po stronie BSC nie uwzględniono żadnych różnicujących kosztów, choćby związanych z monitorowaniem leczenia czy zastosowaniem paliatywnej chemioterapii. Z uwagi na tak duże różnice w kosztach również wynik ICUR na poziomie 4 647 404 zł/QALY prowadził do wnioskowania o braku efektywności kosztowej zastosowania triflurydyny/typiracylu.

Wyniki analizy podsumowano w Tab. 44.

Tab. 44. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	QALY			Różnica w kosztach (zł*)	ICUR (zł*/QALY)
		Lonsurf®	BSC	Różnica		
Gourzoulidis 2021	Płatnika	0,391	0,284	0,107	€5,059 (23 861)	€47,144 (222 355 zł/QALY)
Zhou 2020	Płatnika	0,33	0,27	0,06	\$59,180 (278 844 zł)	\$986,333 (4 647 404 zł/QALY)

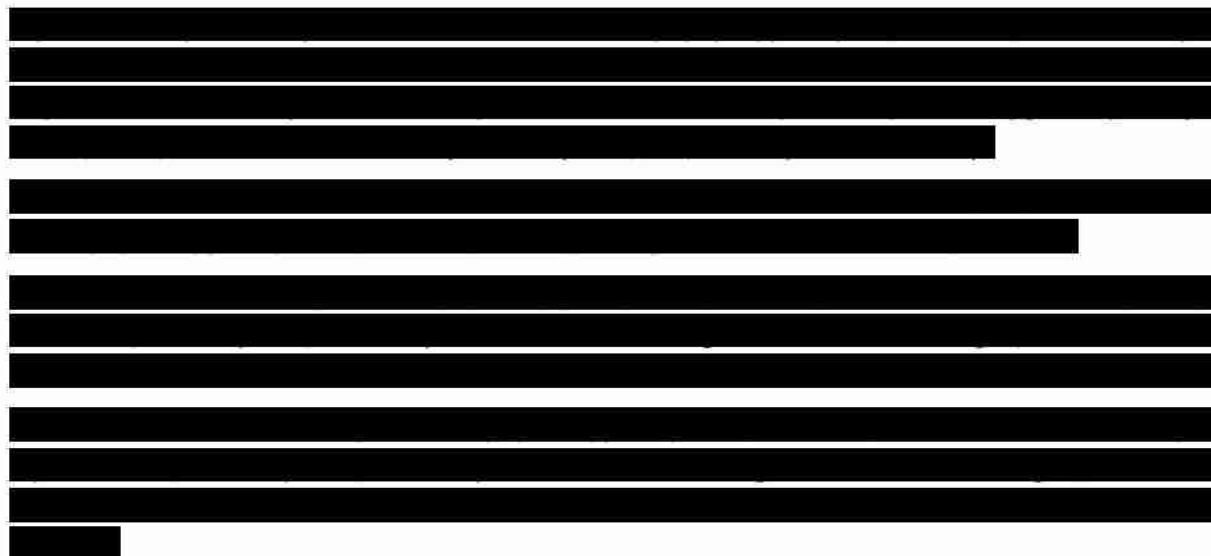
* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 4,7118 zł; 1 EUR = 4,7165) w dniu 21.09.2022 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego, <https://www.nbp.pl/>;

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych PFS i OS (por. Rozdz. 2.7.1).

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

The table content is completely redacted with black bars.

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

The table content is completely redacted with black bars.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Section Header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Section Header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

Wnioski z analizy dla wyników z uwzględnieniem wariantu RSS, jak i bez uwzględnienia są spójne.

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej ([REDACTED]) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (OS, częściowo PFS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie TAGS). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.

Kolejnym ograniczeniem analizy może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wydaje się zatem, że opracowanie schematu BSC w tym przypadku będzie jak najbardziej zbliżone do realnej praktyki klinicznej. Niepewności odnośnie oszacowania kosztów BSC zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

Innym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące diagnostyki i monitorowania choroby, w tym także wycena diagnostyki rocznej w programie lekowym. Obecnie nie jest znana wycena diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL, dlatego koszt ten szacowano w oparciu o wycenę diagnostyki innego PL, w którym Lonsurf jest refundowany, a który zawiera zbliżoną charakterystykę monitorowania choroby. Nie brano pod uwagę PL w zaawansowanym raku żołądka (B.58), ponieważ stosowane tam do tej pory leczenie systemowe odnosiło się wyłącznie do zastosowania w I linii leczenia. Niepewność oszacowania wyceny diagnostyki rocznej w PL również zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model Markova dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową triflurydyny/typiracylu (Lonsurf®) porównano z efektywnością kosztową zastosowania BSC.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia (przed progresją, po progresji, zgon), w którym uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty leków, monitorowania leczenia, działań niepożądanych) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze zmian stanu zdrowia.

Analizę przeprowadzono dla 10-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Horyzont utożsamiany z dożywoć jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak kosztów różnicujących, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC).



Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, uprzednio leczeni dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby. Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania TAGS (Shitara 2018).

Badanie TAGS jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo triflurydyny/typiracylu (N=337) w porównaniu z placebo (N=170). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (BSC). Badanie TAGS było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu tj. krzywych OS i PFS, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w modelu (metoda obliczania pola pod krzywą, AUC). Czas leczenia triflurydyną/typiracylem i BSC szacowano z kolei na podstawie przebiegów krzywych ToT. Do wyznaczenia parametrów klinicznych wykorzystano dane z badania TAGS dla subpopulacji leczonej wyłącznie w III linii. Z uwagi na niedojrzałość danych klinicznych przebiegu krzywych OS ekstrapolowano je w ramach horyzontu analizy (wybrano najlepiej dopasowany rozkład log-normalny). W ramach scenariuszy analizy wrażliwości przetestowano również wariant, w którym początkowa część danych OS będzie pochodziła bezpośrednio z badania, a pozostała część będzie modelowana rozkładem. W modelu wykorzystano bezpośrednio krzywą PFS dla grupy leczonej Lonsurf®, natomiast w przypadku BSC zaimplementowano modelowanie odcinkowe, tj. wykorzystano bezpośrednio dane PFS dla pierwszych 8 tyg., a następnie dalszy ciąg przebiegu krzywej modelowano rozkładem log-normalnym. W subpopulacji z III linii leczenia dane o przebiegu krzywych ToT zarówno dla Lonsurf®, jak i BSC, były w pełni dojrzałe, stąd też uwzględniono je bezpośrednio z badania klinicznego. Analiza podstawowa uwzględniała zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się w badaniu TAGS z

[Redacted text block]

6 Wnioski

[Redacted content]

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania triflurydyny/typiracylu w populacji docelowej:

- MEDLINE (PubMed): do 10.08.2022;
- EMBASE do 10.08.2022.

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 (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 51 i Tab. 52). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 15).

Publikacje 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 przerzutowym rakiem żołądka
<i>Rodzaj interwencji:</i>	leczenie triflurydyną/typiracylem
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 4 pełne teksty badań zawierające analizy ekonomiczne triflurydyny/typiracylu w przerzutowym raku żołądka (Tab. 53). Wyniki opisano w rozdziale dotyczącym walidacji. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 54.

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 10.08.2022.

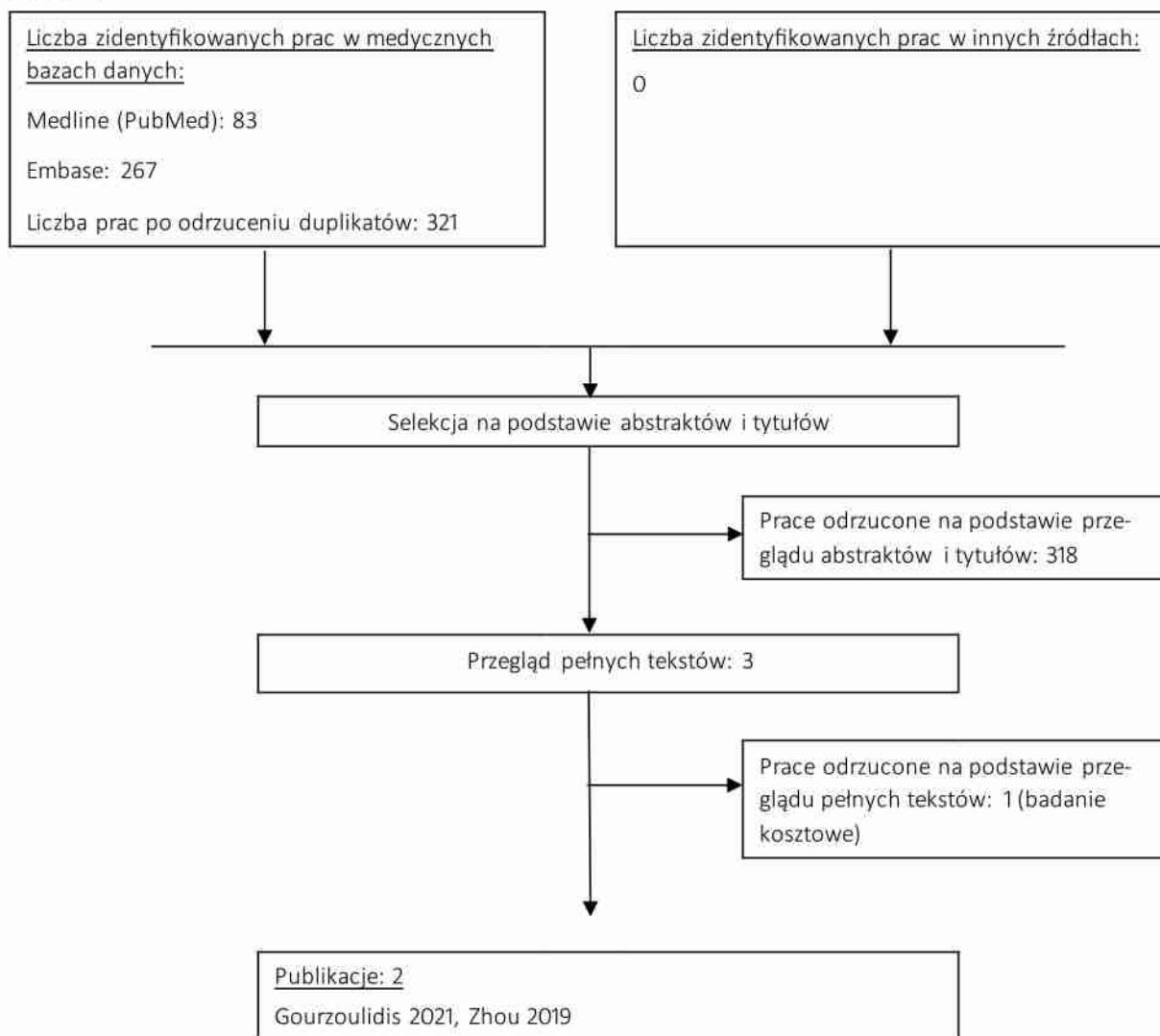
1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 074
2	„Quality of Life”[Mesh]	247 078
3	„Value of Life”[Mesh]	5 793
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	14 983
5	„Models, Economic”[Mesh]	16 133
6	„Markov Chains”[Mesh]	15 758

7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	31 460
8	„Decision Trees”[Mesh]	12 002
9	economic* [tw]	761 531
10	cost* [tw]	833 582
11	costing* [tw]	6 132
12	costly [tw]	42 497
13	costed [tw]	462
14	price* [tw]	45 151
15	pricing* [tw]	6 754
16	pharmacoeconomic* [tw]	4 813
17	„quality of life” [tw]	401 021
18	qol* [tw]	48 207
19	hrqol* [tw]	21 808
20	“Quality adjusted life year*” [tw]	22 306
21	qaly* [tw]	13 288
22	cba [tw]	27 681
23	cea [tw]	25 778
24	cua [tw]	1 622
25	utilit* [tw]	249 083
26	markov* [tw]	34 098
27	„monte carlo” [tw]	65 222
28	„decision tree” [tw]	10 691
29	„decision model” [tw]	2 119
30	(#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 or #14 or #15 or #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)	2 058 156
31	“Trifluridine”[Mesh]	677
32	Trifluridine	857
33	#31 OR #32	857
34	tipiracil	401
35	#33 AND #34	387
36	lonsurf	873
37	“TAS 102” [Supplementary Concept]	321
38	TAS-102	321
39	TAS102	310
40	#37 OR #38 OR #39	326
41	#35 OR #36 OR #40	925
42	#30 AND #41	83

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 10.08.2022.

1	'trifluridine'/exp OR trifluridine	3 050
2	tipiracil	1 334
3	#1 and #2	1 304
4	lonsurf	96
5	TAS-102	727
6	#3 or #4 or #5	1 383
7	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	749 474
8	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	622 109
9	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	277
10	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	30 407
11	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	16 996
12	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	305 877
13	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	763 180
14	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	51 044
15	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 519
16	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	68 577
17	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	5 878
18	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	440 936
19	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	30 903
20	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	31 089
21	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	22 368
22	cba:ab,ti AND [embase]/lim	12 184
23	cea:ab,ti AND [embase]/lim	34 235
24	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 356
25	tility*:ab,ti AND [embase]/lim	68
26	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	27 069
27	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	38 900
28	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	173 269
29	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #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	2 176 578
30	#6 AND #29	267

Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 53. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Gourzoulidis 2021	Gourzoulidis G, Koulentaki M, Koumarianou A, et al. Cost-effectiveness of trifluridine/tipiracil as a third-line treatment of metastatic gastric cancer, including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, among patients previously treated in Greece. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2022 Mar;22(2):259-269.
Zhou 2020	Zhou K, Zhou J, Zhang M, et al. Cost-effectiveness of trifluridine/tipiracil (TAS102) for heavily pretreated metastatic gastric cancer. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2020 Mar;22(3):337-343.

Tab. 54. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Giuliani J, Bonetti A. Trifluridine/Tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer. A perspective based on pharmacological costs. <i>Eur J Cancer.</i> 2020 Oct;138:77-79.	Badanie kosztowe

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 20.07.2022;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 55). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

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

Ryc. 16).

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

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem żołądka
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 57) opisano w rozdziale 2.9. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 56.

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 20.07.2022.

1	stomach neoplasms[MeSH Terms]	106 433
2	stomach[Text Word]	257 365
3	gastric[Text Word]	322 023
4	#1 OR #2 OR #3	426 568
5	neoplasm*[Text Word]	3 144 192
6	cancer*[Text Word]	2 124 722
7	tumor*[Text Word]	2 186 253

8	carcinom*[Text Word]	966 408
9	adenocarcinom*[Text Word]	266 598
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4 458 594
11	#4 AND #10	172 774
12	EQ 5D [tw]	10 945
13	EQ5D [tw]	8 537
14	EuroQoL [tw]	7 364
15	EQ-5D-3L [tw]	1 447
16	#12 or #13 or #14 or #15	14 690
17	#11 and #16	44

Tab. 56. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

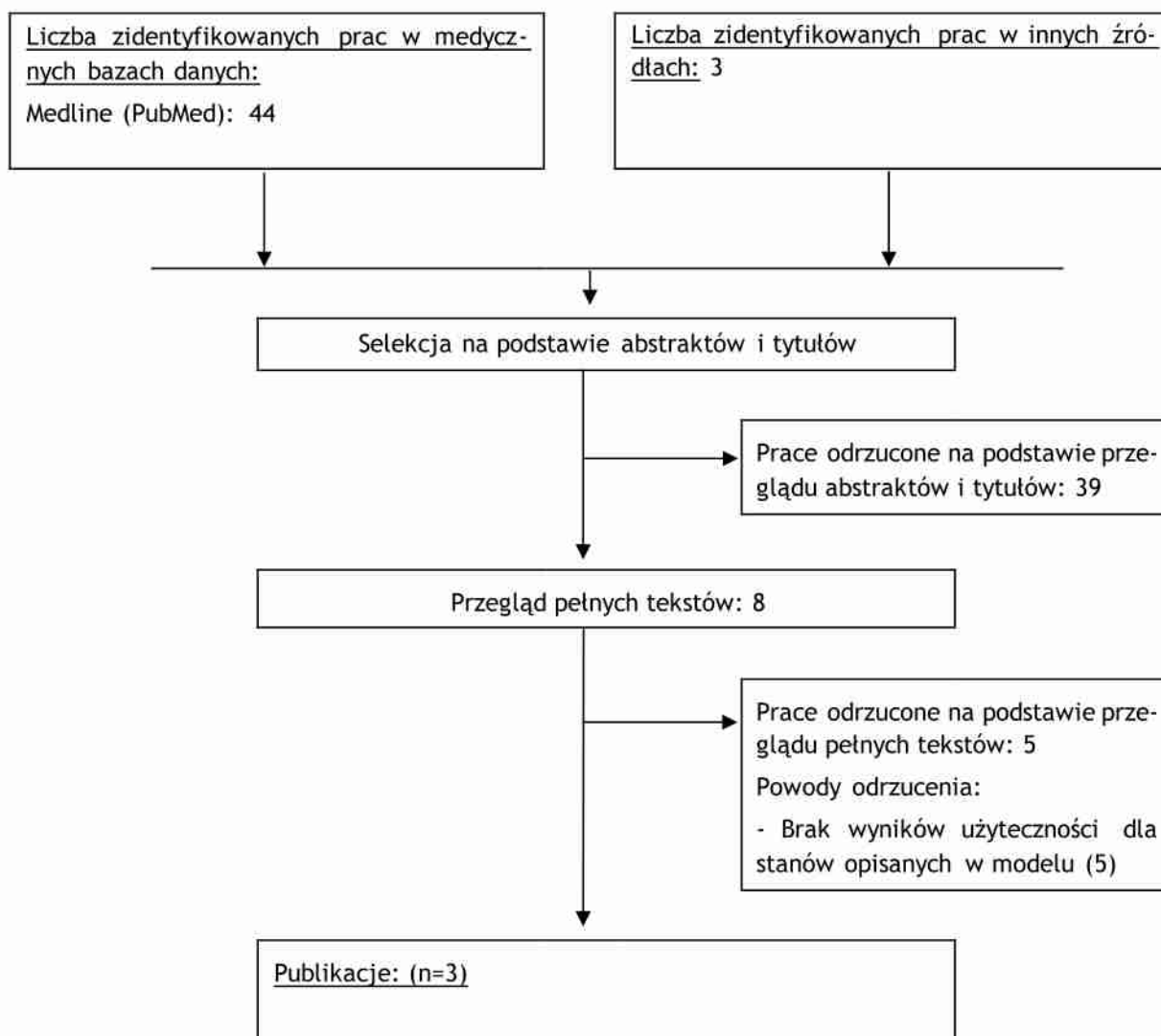
Referencja	Powód odrzucenia
van der Wielen N, Daams F, Rosati R, et al. Health related quality of life following open versus minimally invasive total gastrectomy for cancer: Results from a randomized clinical trial. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2022 Mar;48(3):553-560.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Van Cutsem E, Amonkar M, Fuchs CS, et al. Health-related quality of life in advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with second-line pembrolizumab in KEYNOTE-061. <i>Gastric Cancer</i> . 2021 Nov;24(6):1330-1340.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Soni M, Kiff C, Carroll R, et al. Nivolumab in gastric/gastroesophageal junction cancer: real-world data from UK Early Access to Medicines Scheme. <i>Future Oncol</i> . 2021 Aug;17(24):3163-3174.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Xia R, Zeng H, Liu Q, et al. Health-related quality of life and health utility score of patients with gastric cancer: A multi-centre cross-sectional survey in China. <i>Eur J Cancer Care (Engl)</i> . 2020 Nov;29(6):e13283.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Carter GC, King DT, Hess LM, et al. Health state utility values associated with advanced gastric, oesophageal, or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review. <i>J Med Econ</i> . 2015;18(11):954-66.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.

Tab. 57. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.

Kod badania	Referencja
Zhang 2022	Zhang H, Sun C, Chen Y, et al. Health-Related Quality of Life and Utility Scores of Posttreatment Patients with Gastric Cancer at Different Pathological Stages: A Cross-Sectional Study. <i>J Oncol</i> . 2022 Apr 23;2022:2607829.

Kod badania	Referencja
Martin 2018	Martin AJ, Gibbs E, Sjoquist K, et al., INTEGRATE I investigators. Health-related quality of life associated with regorafenib treatment in refractory advanced gastric adenocarcinoma. <i>Gastric Cancer</i> . 2018 May;21(3):473-480.
Al-Batran 2016	Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. <i>Ann Oncol</i> . 2016 Apr;27(4):673-9.

Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku (Tab. 58). Ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w 2020 r., spowodowane pandemią COVID-19, zdecydowano się zastosować dane z 2019 r.

Tab. 58. Tablice trwania życia (GUS 2019).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00391	0,00366	51	0,00701	0,00264
1	0,00027	0,00021	52	0,00768	0,00288
2	0,00018	0,00014	53	0,00840	0,00317
3	0,00012	0,00010	54	0,00921	0,00350
4	0,00010	0,00008	55	0,01013	0,00389
5	0,00009	0,00008	56	0,01117	0,00434
6	0,00009	0,00008	57	0,01231	0,00485
7	0,00009	0,00009	58	0,01353	0,00543
8	0,00009	0,00009	59	0,01480	0,00606
9	0,00009	0,00009	60	0,01613	0,00672
10	0,00009	0,00009	61	0,01754	0,00739
11	0,00010	0,00009	62	0,01907	0,00808
12	0,00011	0,00009	63	0,02075	0,00880
13	0,00013	0,00011	64	0,02255	0,00958
14	0,00018	0,00013	65	0,02441	0,01044
15	0,00025	0,00015	66	0,02625	0,01137
16	0,00035	0,00018	67	0,02804	0,01239
17	0,00047	0,00021	68	0,02978	0,01349
18	0,00060	0,00023	69	0,03155	0,01469
19	0,00070	0,00024	70	0,03342	0,01603
20	0,00077	0,00023	71	0,03548	0,01752
21	0,00082	0,00023	72	0,03778	0,01921
22	0,00086	0,00023	73	0,04029	0,02105
23	0,00090	0,00023	74	0,04313	0,02312
24	0,00095	0,00024	75	0,04629	0,02537
25	0,00100	0,00025	76	0,04980	0,02776
26	0,00104	0,00025	77	0,05371	0,03037
27	0,00109	0,00026	78	0,05813	0,03338
28	0,00115	0,00028	79	0,06331	0,03710
29	0,00123	0,00030	80	0,06946	0,04186
30	0,00132	0,00032	81	0,07674	0,04794
31	0,00142	0,00035	82	0,08541	0,05564
32	0,00152	0,00038	83	0,09506	0,06463
33	0,00161	0,00041	84	0,10515	0,07441
34	0,00170	0,00045	85	0,11528	0,08453

35	0,00179	0,00050	86	0,12517	0,09471
36	0,00189	0,00055	87	0,13501	0,10497
37	0,00201	0,00060	88	0,14521	0,11563
38	0,00214	0,00066	89	0,15624	0,12711
39	0,00229	0,00073	90	0,16838	0,13962
40	0,00247	0,00080	91	0,18217	0,15386
41	0,00268	0,00089	92	0,19681	0,16907
42	0,00293	0,00100	93	0,21230	0,18528
43	0,00321	0,00113	94	0,22864	0,20247
44	0,00353	0,00127	95	0,24582	0,22065
45	0,00389	0,00144	96	0,26384	0,23979
46	0,00430	0,00161	97	0,28267	0,25988
47	0,00475	0,00180	98	0,30229	0,28088
48	0,00526	0,00200	99	0,32267	0,30276
49	0,00581	0,00220	100	0,34377	0,32546
50	0,00639	0,00241	-		

7.4 Koszty paliatywnej chemioterapii

Schemat leczenia	Średni koszt za mg (lipiec 2021 - czerwiec 2022)	Całkowita dawka dobową [mg]	Średnia BSA [m ²]	Czas stosowania [dni]	Koszt 21-dniowego cyklu leczenia [zł]	Koszt leczenia w czasie średniego czasu leczenia BSC [zł]
Kapecytabina	0,003817758	2500	1,75	14	233,77	716,89
Irynotekan	0,284548391	350		1	174,23	534,32
Paklitaksel	0,329520424	175		1	100,89	309,38
Docetaksel	0,786446023	75		1	103,19	316,45
Fluorouracyl	0,013518014	200		1	4,73	14,51
Kwas folinowy	0,167959147					
Irynotekan, Fluorouracyl	0,284548391	180		1	89,61**	520,98
	0,013518014	1000		1	23,65**	
Fluorouracyl, Irynotekan, Kwas folinowy*	0,013518014	1000		1	23,65**	1 061,65
	0,284548391	180		1	89,61**	
	0,167959147	200		2	117,54**	
Fluorouracyl, Kwas folinowy	0,013518014	1000		1	23,65**	649,46
	0,167959147	200		2	117,54**	

*Schemat FOLFIRI; **Cykl trwający 14 dni.

7.5 Algorytmy mapowania wyników z EORTC QLQ-C30 do EQ-5D-3L

Model ekonomiczny umożliwia wybór dwóch algorytmów umożliwiających przekształcenie wyników z badania TAGS (kwestionariusz QLQ-C30) do wyników EQ-5D-3L.

Algorytm *Kontodimopoulos i wsp.* (Kontodimopoulos 2009) używa metody najmniejszych kwadratów do przewidywania wyników użyteczności EQ-5D-3L. Równanie do estymacji wygląda następująco:

$$EQ-5D-3L_{est} = -0,18143 + (0,00546 * \text{Ogólny stan zdrowia}) + (0,00313 * \text{Funkcjonowanie emocjonalne}) + (0,00508 * \text{Funkcjonowanie fizyczne})$$

Do oszacowania użyteczności uwzględniono zestawu *value set* dla populacji z Wielkiej Brytanii. Ze względu na brak dostępu do pojedynczych danych pacjentów nie było możliwe policzenie użyteczności bazujących na polskich normach *value set* (Golicki 2019).

Algorytm *Longworth i wsp.* (Longworth 2014) wykorzystuje technikę mapowania odpowiedzi, w której przewidywane jest uzyskanie przez pacjenta odpowiedzi (1,2,3) dla każdej z pięciu domen EQ-5D-3L. Wykorzystywany jest do tego wielomianowy model regresji logistycznej stosowany do odpowiedzi QLQ-C30 od każdego pacjenta. Wartości użyteczności uzyskiwane są na podstawie następującego równania:

$$EQ-5D-3L_{est} = 1 - 0,069 P_MO2 - 0,314 P_MO3 - 0,104 P_SC2 - 0,214 P_SC3 - 0,036 P_UA2 - 0,094 P_UA3 - 0,123 P_PD2 - 0,386 P_PD3 - 0,071 P_AD2 - 0,236 P_AD3 - 0,081 P_N2 - 0,269 P_N3$$

7.6 Opis metody wyznaczenia wartości użyteczności

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia przed i po progresji zaimplementowano w modelu ekonomicznym jako wynik analizy liniowych modeli mieszanych (modele regresji liniowej) dopasowanych do zmapowanych wyników użyteczności poszczególnych pacjentów. Do wyznaczenia średniej wartości użyteczności uwzględniono występowanie korelacji między kilkukrotnymi pomiarami u tych samych pacjentów. Użyteczność bazowa została uwzględniona jako stała współzmienna w modelach regresji w celu dostosowania do różnych wartości użyteczności bazowych u każdej osoby. Modele te obejmowały obserwacje użyteczności pacjentów, z których każdy miał obserwację wyjściową i co najmniej jedną inną obserwację. Analizowano następujące modele:

- Model 1 (podstawowy): użyteczność = bazowa, efekt losowy = pacjent;
- Model 2 (w celu zbadania efektu leczenia): użyteczność = bazowa + leczenie, efekt losowy = pacjent;
- Model 3 (w celu zbadania efektu progresji): użyteczność = bazowa + progresja, efekt losowy = pacjent;
- Model 4 (w celu zbadania efektu leczenia i progresji): użyteczność = bazowa + leczenie + progresja, efekt losowy = pacjent;
- Model 5 (do zbadania interakcji leczenia i progresji): użyteczność = bazowa + leczenie * progresja, efekt losowy = pacjent.

7.7 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami



Tab. 61. 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.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2022) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• 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 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody.
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...). 	Dołączono
<p>§ 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 (...).</p>	Nie dotyczy
<p>§ 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.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 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 2.14
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 7.2
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użyczenia oszacowań; 	Rozdział 2.12
<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. 	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<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. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 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 przeglądów 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 rycin

Ryc. 1. Stany zdrowia w modelu.	10
Ryc. 2. Ilustracja struktury modelu.....	11
Ryc. 3. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia całkowitego w subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia - Lonsurf®.....	13
Ryc. 4. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia całkowitego w subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia - BSC.....	13
Ryc. 5. Wynik dopasowania modelu log-normalnego dla grupy leczonej Lonsurf®.....	15
Ryc. 6. Wynik dopasowania modelu log-normalnego dla grupy leczonej BSC.	15
Ryc. 7. Krzywa przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla grupy leczonej Lonsurf® wyłącznie w III linii leczenia.	16
Ryc. 8. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia bez progresji w subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia - BSC.....	17
Ryc. 9. Dane kliniczne PFS (pierwsze 8 tyg.) z badania TAGS + dopasowanie rozkładów do pozostałych danych przeżycia bez progresji w subpopulacji wyłącznie w III linii leczenia - BSC.....	17
Ryc. 10. Przebieg PFS wg danych klinicznych badania TAGS (pierwsze 8 tyg.) + wynik dopasowania modelu log-normalnego dla grupy leczonej BSC.....	19
Ryc. 11. Krzywa czasu leczenia (ToT) dla grupy leczonej Lonsurf® wyłącznie w III linii leczenia.....	20
Ryc. 12. Krzywa czasu leczenia (ToT) dla grupy leczonej BSC wyłącznie w III linii leczenia.	20
	49
	49
Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).....	58
Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).	61

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.....	7
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie TAGS, populacja ITT, N=507).....	9
Tab. 3. Ocena dopasowania rozkładów przeżycia za pomocą kryteriów AIC i BIC.....	14
Tab. 4. Wartości średnie i mediany dla OS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.	14
Tab. 5. Ocena dopasowania rozkładów przeżycia za pomocą kryteriów AIC i BIC dla PFS.	17
Tab. 6. Wartości średnie i mediany dla PFS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.	18
Tab. 7. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia (co najmniej 5%) w grupie leczonej Lonsurf®.	21
Tab. 8. Dawka początkowa obliczana na podstawie powierzchni ciała pacjenta (ChPL Lonsurf).	22
.....	23
Tab. 10. Koszty triflurydyny/typiracylu w wariantcie bez RSS na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	23
Tab. 11. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 91/2022/DGL [Zał. 1]).	24
.....	24
Tab. 13. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie 91/2022/DGL [Zał. 1]).	24
Tab. 14. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 91/2022/DGL [Zał.2]).	25
Tab. 15. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 5a]).	25
Tab. 16. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 97/2022/DGL ujedn. [Zał.1e]).	26
.....	26
.....	26
Tab. 19. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 1b]).	26
.....	27
.....	27
Tab. 22. Koszt scyntygrafii całego ciała (układ kostny) (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 1b]).	28
.....	28
Tab. 24. Koszt badania PET (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 5c]).	28

.....	28
.....	29
Tab. 27. Koszt radioterapii paliatywnej (Zarządzenie 87/2022/DSOZ ujedn. [Załącznik 1d]). ...	29
Tab. 28. Koszt radioterapii stereotaktycznej (Zarządzenie 87/2022/DSOZ ujedn. [Załącznik 1d]).	29
Tab. 29. Koszt punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej (Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Załącznik 5a]).	29
.....	30
.....	30
.....	31
.....	31
Tab. 34. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2020).	32
Tab. 35. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).	33
Tab. 36. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 196/2021/DSOZ [Załącznik 1]).	33
.....	34
Tab. 38. Wyniki użyteczności stanów przed i po progresji z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.	35
Tab. 39. Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.	35
Tab. 40. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	36
Tab. 41. Scenariusze analizy wrażliwości.	38
Tab. 42. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	40
Tab. 43. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.	41
Tab. 44. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.	42
.....	44
.....	45
.....	45
.....	46
.....	47
.....	48
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 10.08.2022.	55
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 10.08.2022.	57
Tab. 53. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	58

Tab. 54. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	58
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 20.07.2022.	59
Tab. 56. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	60
Tab. 57. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.	60
Tab. 58. Tablice trwania życia (GUS 2019).	62
	66
	66
Tab. 61. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	67

Bibliografia

- Al-Batran 2016** Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2016 Apr;27(4):673-9.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- AOTMiT 51/2022** Rekomendacja nr 51/2022 z dnia 31 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zmiany technologii medycznej w zakresie świadczeń opieki zdrowotnej Pozytonowej Tomografii Emisyjnej, dotyczącej jednoczasowego badania pozytonowej tomografii emisyjnej i rezonansu magnetycznego (PET/MRI) z zastosowaniem 18F-fluorodeoksyglukozy we wskazaniach onkologicznych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/132/REK/2022_05_31_BP_Rekomendacja_51-2022_PET_onkologia_BIP.pdf [dostęp: 14.09.2022].
- AOTMiT 97/2017** Analiza ekonomiczna, Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. AOTMiT, zlec. 97/2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/AW/097_AW_3_OT.4351.29.2017_Lonsurf_2017.10.03.pdf [dostęp: 10.08.2022].
- ChPL Lonsurf** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.06.2022].
- DGL 2022** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8254.html> [dostęp: 05.09.2022].
- Gourzoulidis 2021** Gourzoulidis G, Koulentaki M, Koumariou A, et al. Cost-effectiveness of trifluridine/tipiracil as a third-line treatment of metastatic gastric cancer, including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, among patients previously treated in Greece. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022 Mar;22(2):259-269.
- GUS 2019** Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2019 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku.2.14.html> [dostęp: 18.07.2022].
- GUS 2022** <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na->

	poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html [dostęp: 28.10.2022].
Hospicjum 2020	Stowarzyszenie Hospicjum im, św, Wawrzyńca, Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2020, http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf [dostęp: 10.08.2022].
JGP 2020	Statystyki NFZ z 2020 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 10.08.2022].
Kontodimopoulos 2009	Kontodimopoulos N, Aletras VH, Paliouras D et al. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 to the preference-based EQ-5D, SF-6D, and 15D instruments. <i>Value Health</i> , 2009; 12(8):1151-7.
Longworth 2014	Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. <i>Health Technol Assess</i> , 2014; 18(9):1-224.
Martin 2018	Martin AJ, Gibbs E, Sjoquist K, et al. INTEGRATE I investigators. Health-related quality of life associated with regorafenib treatment in refractory advanced gastric adenocarcinoma. <i>Gastric Cancer</i> . 2018 May;21(3):473-480.
NICE 2011	Latimer N, NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit. 2011.
NICE TA378	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy https://www.nice.org.uk/guidance/ta378 [dostęp: 17.08.2022].
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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.
Shitara 2018 (TAGS)	Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al, Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2018 Nov; 19(11):1437-1448.
Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 5a]	Załącznik Nr 5a do zarządzenia Prezesa NFZ nr 61/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/304/Zarz%C4%85dzenie-61_2022_DSOZ [dostęp: 01.09.2022].
Zarządzenie 61/2022/DSOZ [Zał. 5c]	Załącznik Nr 5c do zarządzenia Prezesa NFZ nr 61/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/304/Zarz%C4%85dzenie-61_2022_DSOZ [dostęp: 01.09.2022].
Zarządzenie 87/2022/DSOZ ujedn. [Zał. 1d]	Załącznik Nr 1d do zarządzenia Prezesa NFZ nr 87/2022/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/367/ [dostęp: 05.09.2022].
Zarządzenie 91/2022/DGL [Zał.1]	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 91/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1379/ [dostęp: 08.08.2022].

- Zarządzenie 97/2022/DGL ujedn. [Załącznik 1e]** Załącznik Nr 1e do zarządzenia Prezesa NFZ nr 97/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii. <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1408/> [dostęp: 01.09.2022].
- Zhang 2022** Zhang H, Sun C, Chen Y, et al. Health-Related Quality of Life and Utility Scores of Posttreatment Patients with Gastric Cancer at Different Pathological Stages: A Cross-Sectional Study. *J Oncol.* 2022 Apr 23;2022:2607829.
- Zhou 2020** Zhou K, Zhou J, Zhang M, et al. Cost-effectiveness of trifluridine/tipiracil (TAS102) for heavily pretreated metastatic gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2020 Mar;22(3):337-343.