



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego BCG-medac[®] w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.0

Kraków, styczeń 2017



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	10
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA.....	12
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE.....	16
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	18
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ.....	20
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	22
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	22
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	23
3.3. HORYZONT CZASOWY	23
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	24
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH.....	26
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	39
3.7. OCENA KOSZTÓW	53
3.8. DYSKONTOWANIE.....	58
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	59
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO.....	62
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	66
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	66
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	69
5. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	85
5.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	85
5.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	85
5.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	93
6. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	93
7. Dyskusja.....	94
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	96
9. BIBLIOGRAFIA	98
10. SPIS TABEL.....	105
11. SPIS RYSUNKÓW.....	107
12. ANEKS	108
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE	108
12.2. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	109

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCG	łac. <i>Bacillus Calmette–Guérin</i>
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
IQR	ang. <i>Interquartile Range</i> ; Rozstęp kwartylny
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMIBC	ang. <i>Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</i> ; Nieinwazyjny rak nabłonkowy pęcherza moczowego (stadium Ta, T1, CIS)
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
RFS	ang. <i>Relapse-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od nawrotu
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego BCG-medac® w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego w Polsce.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego nabywanie produktu BCG-medac® w aptece (zmiana sposobu finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii z aktualnego, polegającego na zakupie przez świadczeniodawcę i rozliczeniu w ramach świadczenia grupy Z107 Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) „Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”, 5.31.00.0000107 [46]).

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego (stadium Ta, T1, cis), kwalifikujący się do immunoterapii BCG (łac. *bacillus Calmette–Guérin*), zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla produktu BCG-medac® [66]; zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego [67], w opracowaniu rozpatrywano dwie grupy pacjentów składających się łącznie na populację docelową: grupę pośredniego ryzyka i grupę wysokiego ryzyka, zgodnie z klasyfikacją Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego [109] **(P)**,
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego BCG-medac® w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano z:
 - stosowaniem szczepionki BCG rozliczanej w ramach świadczenia AOS Z107, przy uwzględnieniu takiego samego schematu podawania, jak wnioskowana technologia (większość pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, część pacjentów z grupy pośredniego ryzyka),
 - stosowaniem sub-optimalnego schematu podawania szczepionki BCG rozliczanej w ramach świadczenia AOS Z107 (tylko indukcja/leczenie wprowadzające zamiast indukcji i leczenia podtrzymującego, zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego [109]; dotyczy części pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka) oraz
 - brakiem interwencji (część pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka) **(C)**,
- w opracowaniu wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych: przeżycie wolne od nawrotu, przeżycie wolne od progresji, dyskontynuacja leczenia; wykorzystano założenia modelu ekonomicznego opracowanego przez Kulkarni i wsp. [88] **(O1)**;
- wyniki niniejszej analizy zaprezentowano pod postacią:
 - kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3], w przypadku analizy minimalizacji kosztów;
 - zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ang.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne, w związku z podjęciem działań zapewniających poprawę wyników zdrowotnych u pacjentów z rakiem pęcherza w Polsce. W chwili obecnej śmiertelność z powodu raka pęcherza moczowego w Polsce jest jedną z najwyższych w Europie [101], [103].

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego BCG-medac® w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego w Polsce.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego nabywanie produktu BCG-medac® w aptece (zmiana sposobu finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii z aktualnego, polegającego na zakupie przez świadczeniodawcę i rozliczeniu w ramach świadczenia grupy Z107 Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) „*Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG*”, 5.31.00.0000107 [46]).

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego (stadium Ta, T1, cis), kwalifikujący się do immunoterapii BCG (łac. *bacillus Calmette–Guérin*), zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla produktu BCG-medac® [66]; zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego [67], w opracowaniu rozpatrywano dwie grupy pacjentów składających się łącznie na populację docelową: grupę pośredniego ryzyka i grupę wysokiego ryzyka, zgodnie z klasyfikacją Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego [109] **(P)**,
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego BCG-medac® w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano z:
 - stosowaniem szczepionki BCG rozliczanej w ramach świadczenia AOS Z107, przy uwzględnieniu takiego samego schematu podawania, jak wnioskowana technologia

- (większość pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, część pacjentów z grupy pośredniego ryzyka),
- stosowaniem sub-optimalnego schematu podawania szczepionki BCG rozliczanej w ramach świadczenia AOS Z107 (tylko indukcja/leczenie wprowadzające zamiast indukcji i leczenia podtrzymującego, zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego [109]; dotyczy części pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka) oraz
 - brakiem interwencji (część pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka) **(C)**,
 - w opracowaniu wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych: przeżycie wolne od nawrotu, przeżycie wolne od progresji, dyskontynuacja leczenia; wykorzystano założenia modelu ekonomicznego opracowanego przez Kulkarni i wsp. [88] **(O1)**;
 - wyniki niniejszej analizy zaprezentowano pod postacią:
 - kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3], w przypadku analizy minimalizacji kosztów;
 - zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3], w przypadku analizy kosztów-efektywności **(O2)**.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma medac GmbH Sp. z o. o. wnioskuję o objęcie refundacją produktu BCG-medac® w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiające nabywanie wnioskowanej technologii przez świadczeniobiorcę w aptece. Proponowany sposób obejmuje zmianę aktualnego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych (zakup szczepionki przez świadczeniodawcę i rozliczenie w ramach świadczenia grupy AOS Z107 „*Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG*”, 5.31.00.0000107 [46]).

Wszystkie zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianej technologii dotyczą leczenia dorosłych pacjentów z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego (ang. *Non-Muscle Invasive Bladder Cancer*, NMIBC) z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka [66], [67], [68], [109].

Wnioskowana technologia stanowi standard leczenia pacjentów z populacji docelowej na świecie [109]. Z uwagi na brak opcjonalnych technologii w Wykazie [37], w opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia (stosowana w leczeniu nowotworu złośliwego) będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	BCG-medac®
Substancja czynna	<i>bacillus Calmette–Guérin ad immunocurationem</i>
Kod ATC	L03AX03
Kod EAN	5909991021818
Nr pozw. UE/PL:	PL: 10218
Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego; system zamknięty umożliwiający zachowanie sterylności preparatu bez dodatkowych wymogów [112]
Zawartość opakowania	1 fiol.s.subs. (+1 syst.z roz.50ml)
Kategoria dostępności	Rpz (wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania)
Podmiot odpowiedzialny	medac gesellschaft fur klinische specialpreparate MBH, Niemcy
Wytwórca	medac GmbH, Niemcy
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (art. 6 ust 1 pkt 1 lit. a ustawy [30])
Grupa limitowa	Nowa, osobna grupa (art. 15 ust. 2 i 3 ustawy [30])
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	0% / bezpłatny (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy [30])

Szczegółowe informacje na temat sposobu refundacji wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [117].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego BCG-medac® w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami [66].

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym [67], [68], w Polsce stosowane są różne schematy podawania szczepionki BCG w ramach leczenia pacjentów z analizowanej populacji. Na podstawie odpowiedzi 4 ekspertów klinicznych [68] (szczegóły w części A arkusza „Model BIA” modelu) ustalono, [REDACTED]

[REDACTED]

W badaniach klinicznych, uwzględnionych przy ocenie efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji, uwzględniono różnorodne schematy podawania – schemat podawania często zależał od charakteru porównania, uwzględniając np. wyłącznie leczenie wprowadzające dla porównania z brakiem interwencji [41].

Wydaje się, że wyłącznie leczenie wprowadzające, polegające na podawaniu 6 dawek szczepionki w odstępach tygodniowych, stanowi standard podawania.

Nie są dostępne dowody potwierdzające przewagę kliniczną jednego ze schematów leczenia podtrzymującego; wyłącznie w grupie wysokiego ryzyka zaobserwowano przewagę 3-letniego leczenia podtrzymującego względem jednorocznego [41], [109].

W celu wyeliminowania jakichkolwiek wątpliwości w zakresie korelacji częstotliwości podawania BCG z obserwowanym efektem, w analizie podstawowej uwzględniono schemat podawania szczepionek BCG identyczny jak w badaniach klinicznych, których wyniki wykorzystano do oceny dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii względem wybranych komparatorów (sub-optimalny schemat podawania BCG oraz brak interwencji; por. rozdziały: 2.3. i 3.6.). Wykorzystując wyniki meta-analiz zidentyfikowanych w przeglądach [38], [39], [41], uwzględniono średnie zużycie szczepionki BCG w danym miesiącu, zgodnie z planowaną częstotliwością podawania w poszczególnych badaniach, ważone liczbą uczestników tych badań.

Szczegółowe informacje przedstawiono w części D arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania. Poniżej przedstawiono wypadkowe zużycie szczepionek BCG (liczbę podań szczepionki) uwzględnione w analizie podstawowej.

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

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również schematy podawania wnioskowanej technologii takie jak w badaniach klinicznych, których wyniki posłużyły do oceny bazowego przeżycia wolnego od progresji i przeżycia wolnego od nawrotu (badania: Di Stasi [56], Rintala [57], Pagano / Malmström [58], [59], Ojea [64] i Lamm [65], uwzględnione w meta-analizie [98]) oraz schematy podawania wskazane przez ekspertów [68] i wymienione w Charakterystyce ocenianego produktu [66].

Z uwagi na brak dostępnych danych dla każdego z w/w scenariuszy uwzględniono taką samą skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii.

Niezależnie od częstotliwości podawania wnioskowanej technologii oraz przy uwzględnieniu charakteru proponowanego sposobu refundacji wnioskowanej technologii (wydawanie w aptece pełnych opakowań), w ramach niniejszej analizy założono, że jedno podanie szczepionki BCG będzie związane ze zużyciem pełnego opakowania jednostkowego wnioskowanej technologii (1 fiolka).

W opracowaniu uwzględniono możliwość rezygnacji z immunoterapii BCG z jakiegokolwiek powodu (np. z powodu wystąpienia działań niepożądanych). Prawdopodobieństwo tego zdarzenia zostało określone na podstawie tych samych źródeł informacji, co bazowe przeżycie wolne od progresji i przeżycie wolne od nawrotu (wyniki badań: Di Stasi [56], Rintala [57], Pagano / Malmström [58], [59], Ojea [64] i Lamm [65], uwzględnionych w meta-analizie indywidualnych danych pacjentów [98]; wszystkie w/w źródła uwzględniają podawanie BCG w indukcji i leczeniu podtrzymującym [98]).

Informacje dotyczące tego parametru przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w części a) arkusza „Przeżycie” modelu dołączonego do opracowania).

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

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

LCI – dolna granica przedziału ufności, ang. *Lower Confidence Interval*; UCI – górna granica przedziału ufności, ang. *Upper Confidence Interval*.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono roczny wskaźnik dyskontynuacji określony w ramach agregacji wyników w/w badań [redacted] warianty testowano w ramach analizy wrażliwości.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym [67], [68], a także przy uwzględnieniu wyników ogólnopolskiego badania ośrodków medycznych [102] ustalono, że w chwili obecnej w Polsce rozpowszechnienie immunoterapii BCG, wśród pacjentów z analizowanej populacji, jest ograniczone. Ustalono, że u części pacjentów immunoterapia BCG nie jest stosowana (brak interwencji) lub przeprowadzana jest w schemacie niezapewniającym najlepszych efektów leczenia (np. tylko leczenie wprowadzające / indukcja leczenia).

Na podstawie w/w źródeł, w opracowaniu uwzględniono następujące opcjonalne schematy postępowania dla wnioskowanej technologii, udostępnionej w obrocie aptecznym:

- podawania szczepionki BCG rozliczanej w ramach świadczenia AOS Z107, w takim samym schemacie podawania, jak wnioskowana technologia (większość pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, część pacjentów z grupy pośredniego ryzyka);
- stosowanie sub-optimalnego schematu podawania szczepionki BCG (tylko indukcja/leczenie wprowadzające) rozliczanej w ramach świadczenia AOS Z107 (głównie część pacjentów z grupy pośredniego ryzyka);
- brak interwencji (głównie część pacjentów z grupy pośredniego ryzyka).

Wyniki badania ankietowego w zakresie istniejącej praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

[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]

* z uwzględnieniem odsetka poszczególnych grup ryzyka w populacji docelowej, wskazanego przez danego eksperta.

Dostępne dane na temat istniejącej praktyki zaprezentowano poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy kosztów-efektywności, porównującej wnioskowaną technologię (indukcja + podtrzymanie) z indukcją BCG, schemat podawania szczepionek BCG w ramach Z107 został określony na podstawie dostępnych badań klinicznych, których wyniki wykorzystano do oceny dodatkowego efektu klinicznego (szczegóły w rozdziale 2.2.).

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z brakiem interwencji, nie uwzględniono immunoterapii BCG w grupie komparatora.

W przypadku komparatora uwzględniającego podawanie szczepionki BCG zarówno w indukcji, jak i leczeniu podtrzymującym wśród chorych z analizowanej populacji, uwzględniono taki sam schemat podawania jak w przypadku wnioskowanej technologii. Pozwoliło to przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie jednego podania szczepionki BCG.

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego BCG-medac® [66].

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego:

- leczenie raka *in situ*;

- leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom:
 - raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej:
 - Ta G1-G2 jeśli to jest guz wielogniskowy i (lub) nawracający;
 - Ta G3;
 - raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1);
 - raka *in situ* [66].

Pacjentów kwalifikujących się do stosowania BCG w ramach w/w wskazań podzielono na grupy ryzyka, zgodnie z obowiązującą w praktyce klasyfikacją [67]. Wykorzystano klasyfikację Europejskiego Stowarzyszenia Urologii (tabela poniżej) [109].

Tabela 6. Struktura grup ryzyka [109].

Grupa ryzyka	Charakter
Niskie	Pierwotny, pojedynczy guz, Ta, G1/G2 (PUNLMP, LG wg WHO/ISUP 2004), < 3 cm, nie CIS
Pośrednie	Pozostali chorzy, niespełniający kryteriów grupy niskiego i wysokiego ryzyka
Wysokie	T1 lub G2/G3 (HG wg WHO/ISUP 2004) lub CIS lub wielogniskowy, nawracający i duży (>3 cm), stadium Ta G1G2

Pacjenci z analizowanej populacji kwalifikują się do grupy ryzyka pośredniego lub wysokiego [67], [109].

Niemniej jednak ustalono, że w ramach wariantu analizy uwzględniającego dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii (względem braku interwencji lub tylko indukcji leczenia), populację docelową stanowią przede wszystkim pacjenci z grupy pośredniego ryzyka. Większość pacjentów z grupy wysokiego ryzyka aktualnie stosuje szczepionki BCG w ramach świadczenia AOS Z107, przy uwzględnieniu schematu podawania zapewniającego najlepsze efekty kliniczne (por. rozdział 2.3.).

Tym samym, w ramach wariantu uwzględniającego modelowanie, podjęto próbę odzwierciedlenia w/w struktury chorych – do oceny bazowego przeżycia wolnego od progresji i przeżycia wolnego od nawrotu uwzględniono wyniki meta-analizy indywidualnych danych pacjentów [98], wśród których około 75% chorych było z grupy pośredniego ryzyka. [REDACTED]

[REDACTED] [68] (por. informacje przedstawione w analizie wpływu na budżet [117] i dane w części A arkusza „Model BIA”).

Uwzględniając powyższe informacje, w ramach analizy ekonomicznej podstawowe charakterystyki analizowanej populacji chorych (średni wiek w momencie kwalifikacji do immunoterapii BCG, odsetek kobiet), w wariantcie uwzględniającym modelowanie, określono na podstawie:

- agregacji charakterystyk pacjentów włączonych do badań, których wyniki uwzględniono w opracowaniu (identyfikacja badań na podstawie przeglądów [41], [98]) oraz

- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski [68].

Szczegóły przedstawiono w części A arkusza „Dane wejściowe” modelu.



The table contains redacted information, indicated by black bars covering the content of the cells.

^a wariant analizy podstawowej;

^b dane uzyskano tylko od 1 eksperta; parametr wykorzystany w analizie podstawowej do oceny zużycia substancji czynnych w ramach chemioterapii progresji nowotworu.

Zestawienie kryteriów włączenia do badań klinicznych, a także charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich zidentyfikowanych badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [117].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41], zidentyfikowanych w ramach tego przeglądu opracowań wtórnych z meta-analizami [38], [39], a także przy uwzględnieniu informacji zawartych w wytycznych praktyki klinicznej Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego (wytyczne oparte na przeglądach systematycznych) [109] ustalono, że:

- nie są dostępne randomizowane badania kliniczne dla szczepionki BCG szczepu RIVM uwzględniające jako komparator wszystkie interwencje składające się na istniejącą praktykę kliniczną w Polsce (brak badań oceniających skuteczność leczenia podtrzymującego);
- brakuje dowodów klinicznych wskazujących na różnice w skuteczności poszczególnych szczepów BCG stosowanych w analizowanym wskazaniu (postulowana bardzo podobna skuteczność wszystkich szczepów BCG);
- immunoterapia BCG wiąże się ze wzrostem przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia wolnego od progresji;

- leczenie podtrzymujące pozwala zwiększyć przeżycie wolne od nawrotu choroby oraz przeżycie wolne od progresji;
- brakuje dowodów klinicznych wskazujących na różnice w skuteczności poszczególnych schematów podawania szczepionek BCG w leczeniu podtrzymującym (postulowana podobna skuteczność wszystkich schematów; wśród chorych z grupy wysokiego ryzyka uznana wyższa skuteczność 3-letniego schematu względem jednorocznego leczenia podtrzymującego).

Na podstawie w/w wniosków w ramach niniejszego opracowania:

- pominięto wszystkie efekty kliniczne w ramach analizy minimalizacji kosztów stosowania wnioskowanej technologii w miejsce immunoterapii BCG w ramach świadczenia AOS Z107 (przyjęto, że sposób dostępności szczepionki BCG do immunoterapii nie wpływa na obserwowany efekt kliniczny);
- uwzględniono ryzyko nawrotu choroby i ryzyko progresji choroby dla porównania immunoterapii BCG (każdy schemat podawania) z brakiem interwencji oraz dla porównania indukcji i leczenia podtrzymującego z samą indukcją w ramach immunoterapii BCG (por. rozdział 2.3.).

W opracowaniu wykorzystano dodatkowo założenia jedyne opublikowanego modelu ekonomicznego dotyczącego pacjentów z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego, opracowanego przez Kulkarni i wsp. [88].

Model ten zakładał niekorzystne efekty kliniczne związane z immunoterapią BCG (wzrost ryzyka zgonu i redukcja wagi użyteczności w trakcie leczenia) pomimo braku jednoznacznych dowodów potwierdzających te aspekty [88], [89]. Niemniej jednak, realizując konserwatywne podejście do analizowanego problemu decyzyjnego, w/w efekty zostały uwzględnione w modelowaniu.

Wybór efektów zdrowotnych podyktowany został charakterem analizowanej choroby i interwencji – uwzględniono nawrót choroby, progresję choroby i zgon, związane z naturalnym przebiegiem choroby, zużyciem porównywanych interwencji oraz jakością życia chorych; uwzględniono również pozostałe zdarzenia związane ze zużyciem porównywanych interwencji składające się łącznie na tzw. przeżycie na terapii.

Mając na uwadze ograniczoną dostępność badań klinicznych dla immunoterapii BCG uwzględniającej szczep RIVM, przy ocenie wartości parametrów określających wpływ wnioskowanej technologii na przeżycie wolne od nawrotu oraz przeżycie wolne of progresji, wykorzystano zaktualizowane wyniki meta-analiz badań klinicznych [38], [39], pomimo ich ograniczeń (heterogenność projektu badań,

schematów podawania, wyników grup kontrolnych, przy braku istotnej heterogenności dodatkowego efektu klinicznego) [41].

Uwzględniając wyniki meta-analiz, odzwierciedlono wnioski w zakresie skuteczności immunoterapii BCG wśród pacjentów z analizowanej populacji, przedstawione w wytycznych praktyki klinicznej Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego [109], podczas gdy wyniki poszczególnych badań, ze względu na ich ograniczenia (niska liczebność grup, krótki okres obserwacji), często nie pozwalały wiarygodnie ocenić dodatkowego efektu klinicznego immunoterapii BCG [41].

Co więcej, do bazowego przeżycia wolnego od progresji i przeżycia wolnego od nawrotu choroby (przeżycia przypisane wnioskowanej technologii i modyfikowane przez względne wyniki w/w meta-analiz), uwzględniono źródło informacji [98], które związane jest z najwyższą różnorodnością danych (meta-analiza indywidualnych danych pacjentów włączonych do 5 różnych badań klinicznych), długookresowe (nawet do prawie 16 lat obserwacji; zazwyczaj okres dłuższy niż okres, dla którego raportowano wyniki w ramach poszczególnych badań włączonych do meta-analizy) oraz odzwierciedlające charakter części populacji docelowej, w której oczekiwany jest dodatkowy efekt kliniczny stosowania wnioskowanej technologii (głównie chorzy z grupy pośredniego ryzyka; por. rozdziały: 2.3. i 2.4.).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

Przy ocenie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii klinicznej uwzględniono wyniki meta-analiz randomizowanych badań klinicznych [38], [39], [41] (nie poddano syntezie łącznie prospektywnych i retrospektywnych badań klinicznych [39]).

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3], niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż zależne od stanu klinicznego kategorie kosztów pośrednich leczenia nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego w warunkach polskich, są niemożliwe do określenia (brak odpowiednich badań).

Średni wiek pacjentów (60 – 70 lat) pozwala dodatkowo stwierdzić, że koszty pośrednie związane z płatną pracą chorych nie powinny stanowić istotnego udziału w kosztach całkowitych choroby.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Zgodnie z proponowanym sposobem refundacji oceniana interwencja będzie stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia: nawrotu lub progresji choroby, rezygnacji z powodu działań niepożądanych, zgonu lub zakończenia zakładanego okresu leczenia [66], [109]. Maksymalny okres stosowania wnioskowanej technologii wynosi od roku do 3 lat w zależności od charakterystyki pacjenta [109].

Dostępne dowody naukowe wskazują, że immunoterapia BCG zmniejsza ryzyko i tempo wystąpienia nawrotu i progresji choroby, co może się przełożyć na dłuższe życie chorego [41].

Pośredni wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko zgonu (zmniejszenie częstotliwości zdarzeń związanych z wyższym ryzykiem zgonu, tj. progresji choroby) przemawia za przyjęciem dożywnotnego horyzontu czasowego.

W analizie podstawowej, zakładającej dodatkowy efekt wnioskowanej technologii (analiza kosztów-efektywności), uwzględniono horyzont czasowy wynoszący w przybliżeniu 33,67 lat (404 cykle miesięczne), tj. okres do osiągnięcia przez obserwowaną kohortę średniego wieku 100 lat. Jest to okres, w którym większość pacjentów z analizowanej populacji umrze (przeżycie całkowite pod koniec horyzontu czasowego nie przekracza 1%).

W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego analizy w zakresie od długości okresu obserwacji badań klinicznych, na podstawie których określono dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii (28 miesięcy dla porównania z brakiem interwencji oraz 80 miesięcy dla porównania z indukcją – średni okres obserwacji badań klinicznych uwzględnionych w meta-analizach, ważony liczbą uczestników badań; szczegóły w części C i D arkusza „Dane wejściowe”) do maksymalnego technicznego horyzontu czasowego ustalonego na 600 cykli miesięcznych.

Horyzont analizy kosztów-efektywności został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy minimalizacji kosztów (wnioskowana technologia oraz komparator, szczepionka BCG w AOS Z107, podawane zarówno w indukcji jak i leczeniu podtrzymującym wśród chorych z analizowanej populacji) horyzont czasowy został ustalony na poziomie okresu jednego podania szczepionki BCG (minimalna jednostka okresu występowania różnicy w kosztach pomiędzy porównywanymi interwencjami).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Uwzględnione w opracowaniu efekty, dotyczące nawrotu i progresji choroby (por. rozdział 2.5.), wpływają na koszty leczenia, ale mogą też wiązać się ze zmianą jakości życia oraz długości życia pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach wariantu uwzględniającego modelowanie i dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii, zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji. Oceniono różnicę w kosztach i efektach stosowania porównywanych interwencji i skalkulowano inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (przeprowadzono pełną analizę inkrementalną).

Uznano, że w przypadku wszystkich rozważanych porównań nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. Dostępność badań klinicznych oceniających skuteczność immunoterapii BCG została wykazana w ramach Analizy klinicznej [41]. Na tej podstawie pominięto oszacowania, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy, uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 130 002 PLN za dodatkowy QALY.

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów-efektywności.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 Rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Dodatkowo, w ramach analizy minimalizacji kosztów, przedstawiono ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono podstawowe wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA” i „PSA”).

Dodatkowo, wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range, IQR*),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna.

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy przeprowadzono modelowanie efektów i kosztów stosowania porównywanych interwencji na podstawie dostępnych dowodów naukowych w zakresie ich skuteczności. Modelowanie pozwoliło określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w zdefiniowanym horyzoncie czasowym (por. rozdział 3.3.).

Modelowanie przeprowadzono wyłącznie dla porównania stosowania wnioskowanej technologii z brakiem interwencji oraz z samą indukcją z wykorzystaniem szczepionki BCG, rozliczanej w ramach świadczenia AOS Z107 (por. rozdział 2.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki uwzględniające wagi użyteczności poszczególnych stanów klinicznych (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),
- ocena globalnych różnic w koszcie różniącym i wynikach QALY (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu kalkulacji ICER – spełnienia minimalnych wymagań określonych w ramach Rozporządzenia [3]),
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich (charakterystyczne dla warunków polskich zużycie zasobów medycznych) – przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji, wyrażonego jako liczba lat życia i liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z wielośrodkowych badań klinicznych lub dane dotyczące innych warunków, ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania.

Wykorzystano dodatkowo założenia jedyne opublikowanego modelu ekonomicznego, dotyczącego pacjentów z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego, opracowanego przez Kulkarni i wsp. [88].

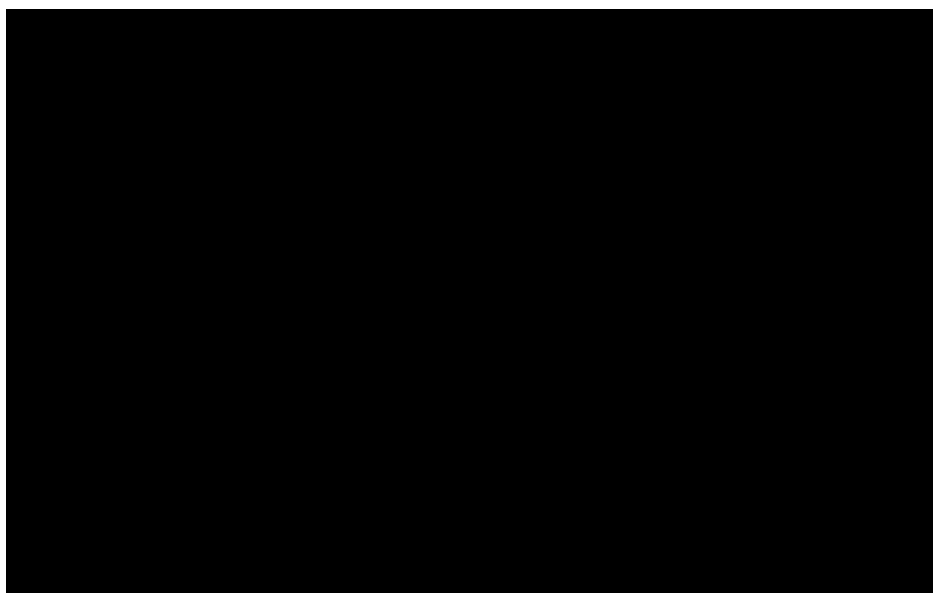
W rozdziale 3.5.1. opisano ogólne zasady przeprowadzonych obliczeń; informacje na temat wykorzystanych źródeł informacji oraz wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.2. oraz rozdziałach: 3.6. (efekty kliniczne porównywanych interwencji, wagi użyteczności) i 3.7. (koszty).

3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY

Uwzględniono model Markowa składający się z czterech głównych zbiorów stanów:

- „Brak zdarzeń” – uwzględniający stany kliniczne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji (w trakcie lub po zakończeniu immunoterapii BCG, przed wystąpieniem nawrotu i progresji);
- „Nawrót” – uwzględniający stany kliniczne dotyczące chorych po nawrocie choroby;
- „Progresja” – uwzględniający stany kliniczne dotyczące chorych po progresji choroby;
- „Zgon” – stan absorbujący uwzględniający pacjentów zmarłych w horyzoncie analizy.

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Zbiór stanów „Brak zdarzeń” podzielono dodatkowo na podzbiory określające obecność immunoterapii BCG, zgodnie z przypisanym przeżyciem na terapii (por. rozdziały 2.2. i 2.3.).

Zbiory „Nawrót” i „Progresja” uwzględniają po 13 stanów pozwalających nadzorować czas jaki upłynął od wystąpienia analizowanego zdarzenia (w 1. miesiącu, w 2., ..., w 13. i kolejnych miesiącach).

Wszyscy pacjenci wprowadzani są do modelu poprzez stan „Brak Zdarzeń”.

W kolejnych cyklach pacjenci mogą doznać nawrotu lub progresji choroby; mogą również umrzeć przechodząc do stanu „Zgon” lub zakończyć leczenie, np. z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Ze stanu „Progresja” mogą przejść wyłącznie do stanu absorbującego „Zgon”.

Model zakłada miesięczne cykle, zgodnie ze schematem podawania porównywanych technologii; ze względu na krótki cykl, model nie uwzględnia korekty połowy cyklu.

Struktura modelu pozwala uchwycić wszystkie potencjalne korzyści kliniczne stosowania porównywanych interwencji, tj. dłuższe przeżycie bez nawrotu i progresji choroby i skorelowane z nią efekty pod postacią: dłuższego przeżycia całkowitego i wyższej jakości życia.

Kolejną zaletą uwzględnionego modelu jest fakt, iż umożliwia inkorporację wyników zagregowanych badań klinicznych pod postacią względnego hazardu i w ten sposób umożliwia porównanie wnioskowanej technologii z komparatorami na podstawie wyników meta-analiz badań klinicznych.

Model rejestruje 4 kluczowe aspekty związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji: przeżycie kohorty chorych, ich jakość życia, koszt opieki nad pacjentami i wysokość zużycia porównywanych interwencji. Wszystkie wspomniane aspekty związane są z efektem stosowania porównywanych technologii. Tym sposobem model pozwala na określenie wyników, które są istotne dla służby zdrowia i decydentów.

Z uwagi na odmienne schematy dawkowania szczepionki BCG w ramach badań dla poszczególnych porównań i założenia mające na celu skorelowanie zużycia szczepionki BCG z obserwowanym efektem (por. rozdział 2.2.), model jednorazowo umożliwia przeprowadzenie obliczeń tylko dla jednego z wymienionych porównań:

- immunoterapia BCG (jakiegokolwiek schemat podawania; por. rozdział 2.2.) z wykorzystaniem wnioskowanej technologii vs. brak interwencji;
- indukcja i leczenie podtrzymujące z wykorzystaniem wnioskowanej technologii vs. sama indukcja z wykorzystaniem szczepionki BCG w ramach AOS Z107 (pod względem klinicznym tożsame z porównaniem leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem wnioskowanej technologii vs. brak interwencji).

3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE

Dane wejściowe modelu obejmują następujące kategorie:

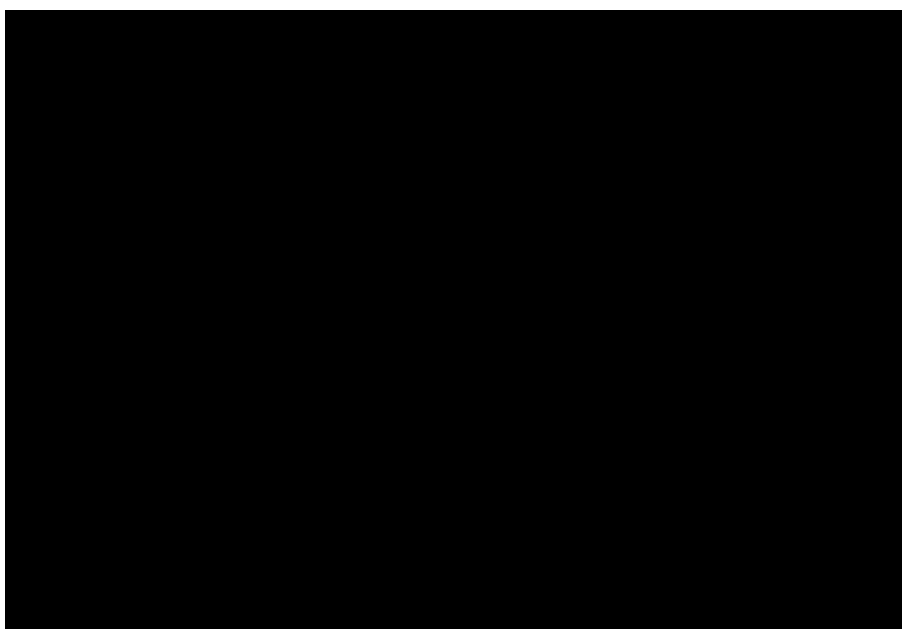
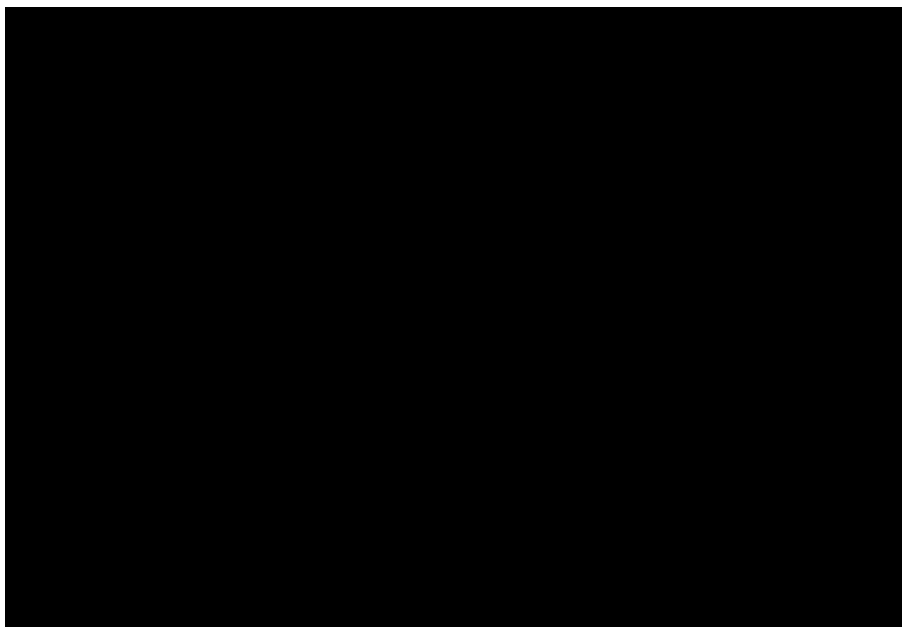
- 1) podstawowe założenia analizy ekonomicznej (stopy dyskontowe, horyzont czasowy, próg opłacalności) przedstawione w części 1. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.3., 3.4. i 3.8.);
- 2) charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji (wiek oraz odsetek kobiet) przedstawiona w części 2. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisana w rozdziale 2.4.);
- 3) dane dotyczące dawkowania porównywanych interwencji oraz ich schemat dawkowania przedstawione w części 3. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 2.2. i 2.3.);
- 4) dane dotyczące efektu klinicznego zastosowania porównywanych interwencji oraz podstawowych aspektów modelowania (charakter leczenia nawrotu, progresji, zależne od stanu klinicznego ryzyko zgonu, charakter modelu parametrycznego opisującego bazowe przeżycie wolne od progresji i przeżycie wolne od nawrotu) przedstawione w części 4. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.5.2.1.-3.5.2.5. i 3.6.1.);
- 5) dane dotyczące wag użyteczności przedstawione w części 5. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.5.2.7. i 3.6.2.);
- 6) dane kosztowe przedstawione w części 6. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziale 3.7.);
- 7) dane dotyczące ryzyka zgonu osoby z populacji polskiej przedstawione w części 7. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziale 3.5.2.6.).

W arkuszu „Ustawienia” modelu decyzyjnego przedstawiono bezpośrednie dane wejściowe modelowania; w arkuszach „Dane wejściowe”, „Przeżycie”, „Trwanie życia” i „Koszty jednostkowe” przedstawiono dokładne informacje na temat bezpośrednich danych wejściowych modelowania, w tym źródła danych dla uwzględnionych parametrów, elementy konwersji danych wyekstrahowanych ze źródeł pierwotnych i ich analizę.

3.5.2.1. BAZOWE PRZEŻYCIE WOLNE OD NAWROTU I PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

Mając na uwadze niską heterogenność dodatkowego efektu klinicznego, obserwowanego w ramach meta-analizy dla immunoterapii BCG względem uwzględnionych komparatorów (brak interwencji, tylko indukcja BCG), przy znacznej heterogenności projektu badań, charakterystyki pacjentów i wyników w grupie kontrolnej (por. rozdział 3.6.1.), w ramach niniejszego opracowania przeżycie wolne od

Poprawność dopasowania w/w modeli parametrycznych przeżycia do danych sczytanych z wykresów Kaplan-Meier'a [98], zaprezentowano na wykresach poniżej.



W publikacji [98] nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat sposobu kalkulacji wyników i tworzenia krzywych przeżycia (np. definicje odciętych obserwacji). Niemniej jednak, na podstawie zestawienia estymatorów przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego ustalono, że z

wysokim prawdopodobieństwem przeżycie wolne od progresji i analogicznie – przeżycie wolne od nawrotu – analizowano z uwzględnieniem zgonu jako momentu odcięcia (przeżycie całkowite niższe od przeżycia wolnego od progresji, np. w 4. roku).

Ustalono dodatkowo, że przeżycie wolne od progresji analizowano z pominięciem nawrotu choroby – prawdopodobnie uwzględniono progresję choroby niezależnie od momentu jej wystąpienia względem nawrotu choroby.

Przedstawione powyżej informacje, przy uwzględnieniu niskiego ryzyka wystąpienia progresji w trakcie pierwszych dwóch lat obserwacji [98], pozwoliły przyjąć następujące założenia w ramach modelowania:

- określone na podstawie modeli parametrycznych ryzyko wystąpienia nawrotu i progresji dotyczy wyłącznie części kohorty pacjentów żyjących w danym momencie;
- progresja choroby występuje wyłącznie wśród chorych z przedmiotowymi objawami choroby, tj. wśród chorych po nawrocie choroby.

Przy uwzględnieniu powyższych założeń i na podstawie wyników modeli parametrycznych przeżycia, możliwe było określenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby w trakcie każdego cyklu należącego do horyzontu czasowego oraz prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby wśród pacjentów z nawrotem w wywiadzie (prawdopodobieństwo warunkowe określone na podstawie ilorazu współczynnika występowania progresji w danym cyklu i skumulowanej funkcji hazardu wystąpienia nawrotu choroby).

Przedstawione powyżej postępowanie umożliwiło odzwierciedlenie kształtu krzywych przeżycia obserwowanych w ramach meta-analizy [98], przy uwzględnieniu poczynionych założeń strukturalnych modelu Markowa wykorzystanego w opracowaniu.

3.5.2.2. WZGLĘDNY HAZARD NAWROTU I WZGLĘDNY HAZARD PROGRESJI DLA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Niezależnie od przeprowadzonego porównania (wnioskowana technologia vs. brak interwencji lub wnioskowana technologia vs. tylko indukcja BCG w ramach Z107), przeżycie wolne od nawrotu choroby oraz przeżycie wolne od progresji, określone na podstawie wyników meta-analizy [98], zostało przypisane pacjentom z kohorty stosującej wnioskowaną technologię.

W celu estymacji prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby i progresji w danym cyklu w grupie komparatora (brak interwencji lub tylko indukcja BCG), określone na podstawie modeli parametrycznych skumulowane funkcje hazardu i/lub współczynniki hazardu w danym cyklu w grupie badanej, zostały zmodyfikowane przez wyniki meta-analizy pod postacią względnych hazardów występowania analizowanych zdarzeń (por. rozdział 3.6.1.).

Na podstawie zmodyfikowanych, skumulowanych funkcji hazardu i/lub współczynników hazardu w danym cyklu określono prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń w grupie kontrolnej w analogiczny sposób, jak w przypadku grupy badanej.

Opisane powyżej przekształcenia umożliwiły odzwierciedlenie różnicy w kształcie krzywych przeżycia między porównywanymi interwencjami, określonymi na podstawie wartości względnego hazardu, przy uwzględnieniu poczynionych założeń strukturalnych modelu Markowa wykorzystanego w opracowaniu – uwzględniono różne dla porównywanych interwencji prawdopodobieństwo progresji po nawrocie choroby (aspekt testowany w ramach analizy wrażliwości – scenariusz SA38).

3.5.2.3. WSKAŹNIK WYSTĘPOWANIA REZYGNACJI Z IMMUNOTERAPII BCG

W celu precyzyjnej oceny zużycia szczepionek BCG, w ramach analizy uwzględniono ryzyko dyskontynuacji immunoterapii BCG, określone na podstawie agregacji wyników badań klinicznych uwzględnionych w ramach meta-analizy [98] – wykorzystano te same źródła danych, co przy ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu i progresji choroby w grupie badanej (szczegóły w rozdziale 2.2. i części a) arkusza „Przeżycie” modelu).

Z powodu braku danych na temat momentu zaprzestania terapii BCG, w opracowaniu przyjęto model wykładniczy z takim samym prawdopodobieństwem dyskontynuacji w każdym cyklu należącym do okresu immunoterapii BCG.

Powyższe należy traktować jako założenie zawiżające zużycie szczepionek BCG, gdyż w praktyce klinicznej dyskontynuacja leczenia BCG najczęściej obserwowana jest w momencie największej jego intensyfikacji – na etapie indukcji / leczenia wprowadzającego.

3.5.2.4. SPOSÓB LECZENIA NAWROTU I PROGRESJI CHOROBY

Charakter leczenia nawrotu choroby oraz progresji choroby został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych z Polski [68].

[REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat uwzględnionych sposobów leczenia przedstawiono w części F arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

Uwzględniona w opracowaniu struktura postępowania z pacjentem z analizowanej populacji w przypadku nawrotu lub progresji choroby została przedstawiona poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] Dawkowanie określono na podstawie charakterystyki interwencji włączonych do badania [100] (badanie uwzględnione jako źródło danych wejściowych modelu opracowanego przez Kulkarni i wsp. [88]):

- GC: gemcytabina w dawce 1 000 mg/m² w dniach 1., 8. i 15.; cysplatyna w dawce 70 mg/m² w dniu 2.;
- MVAC: metotreksat w dawce 30 mg/m² w dniach 1., 15. i 22.; winblastyna 3 mg/m² w dniach 2., 15. i 22.; doksorubicyna 30 mg/m² w dniu 2.; cysplatyna w dawce 70 mg/m² w dniu 2.

Nie uwzględniono leczenia neoadjuwantowego przed radykalną cystektomią – brak tego leczenia w warunkach polskich [106].

W analizie podstawowej uwzględniono ponowną immunoterapię BCG u wszystkich pacjentów, u których po nawrocie choroby przeprowadzono samą przezcewkową resekcję.

Mając na uwadze, iż większość pacjentów z analizowanej populacji, u których może być obserwowany dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii, należy do grupy pośredniego ryzyka, w opracowaniu uwzględniono schemat podawania najczęściej obserwowany w praktyce klinicznej w tej grupie chorych (indukcja: 6 podań co tydzień; leczenie podtrzymujące: 3 podania co tydzień w 3., 6. i 12. miesiącu; por. rozdział 2.2.).

Założono także, że w/w pacjenci z uwagi na nawrotowy charakter choroby, będą mieli zapewniony dostęp do immunoterapii BCG w ramach świadczenia AOS Z107, niezależnie od interwencji stosowanej przed nawrotem.

Z uwagi na uwzględnienie kosztu świadczenia Z107 i jego efektów w obydwu porównywanych grupach, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wnioski pominięcia immunoterapii BCG w sytuacji nawrotu choroby (scenariusz SA50). W ramach analizy wrażliwości testowano również scenariusze uwzględniające leczenie nawrotu i progresji choroby z wykorzystaniem wyłącznie jednego z analizowanych schematów postępowania (scenariusze SA46 – SA49).

3.5.2.5. RYZYKO ZGONU Z POWODU RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Nie są dostępne szczegółowe informacje na temat zależnego od stanu klinicznego ryzyka zgonu pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono założenia jedyne opublikowanego modelu ekonomicznego dotyczącego pacjentów z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego, opracowanego przez Kulkarni i wsp. [88].

Model ten zakładał niekorzystne efekty kliniczne związane z immunoterapią BCG (m.in. wzrost ryzyka zgonu w trakcie immunoterapii), pomimo braku jednoznacznych dowodów potwierdzających ten aspekt [41], [88], [89]. Niemniej jednak, realizując konserwatywne podejście do analizowanego problemu decyzyjnego, w/w efekt został uwzględniony w modelowaniu.

Ze względu na różnice w długości cyklu między modelami (6 miesięcy [88], [89] vs. 1 miesiąc), prawdopodobieństwa zgonu określone w ramach modelu oryginalnego jako jednorazowe [88], [89], zostały przekonwertowane do miesięcznych prawdopodobieństw i uwzględnione w niniejszym opracowaniu jako stałe w okresie przeprowadzania immunoterapii lub chemioterapii. Wyłącznie w przypadku cystektomii (zdarzenia trwającego krócej niż miesiąc), przyjęto wartość ryzyka zgonu raportowaną w [88].

Powyższe ma charakter konserwatywny, gdyż np. prawdopodobieństwo zgonu przypisane wyłącznie indukcji z wykorzystaniem szczepionki BCG [88], [89] zostało, po konwersji do miesięcznych wartości, uwzględnione w niniejszym opracowaniu w całym okresie immunoterapii.

Wykorzystane w opracowaniu informacje zaprezentowano poniżej (szczegóły w części H arkusza „Dane wejściowe”).

3.5.2.6. RYZYKO ZGONU Z POZOSTAŁYCH POWODÓW

W opracowaniu, do oceny śmiertelności analizowanych pacjentów z przyczyn innych niż rak pęcherza moczowego, uwzględniono ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski, w zależności od wieku i płci [114].

Wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,4400%	0,3620%
1	0,0310%	0,0270%
2	0,0210%	0,0170%
3	0,0130%	0,0100%
4	0,0100%	0,0070%
5	0,0090%	0,0070%
6	0,0090%	0,0080%
7	0,0090%	0,0090%
8	0,0090%	0,0090%
9	0,0100%	0,0090%
10	0,0120%	0,0090%
11	0,0140%	0,0090%
12	0,0160%	0,0110%
13	0,0180%	0,0130%
14	0,0210%	0,0160%
15	0,0270%	0,0170%
16	0,0380%	0,0190%
17	0,0530%	0,0200%
18	0,0690%	0,0220%
19	0,0840%	0,0240%
20	0,0920%	0,0240%
21	0,0950%	0,0240%
22	0,0950%	0,0240%
23	0,0940%	0,0230%
24	0,0960%	0,0210%
25	0,1000%	0,0210%
26	0,1030%	0,0210%
27	0,1060%	0,0220%
28	0,1080%	0,0250%
29	0,1110%	0,0270%
30	0,1170%	0,0300%
31	0,1240%	0,0320%
32	0,1320%	0,0360%
33	0,1410%	0,0390%
34	0,1520%	0,0430%
35	0,1630%	0,0480%
36	0,1770%	0,0540%
37	0,1920%	0,0600%
38	0,2090%	0,0670%
39	0,2280%	0,0750%
40	0,2500%	0,0840%
41	0,2760%	0,0940%
42	0,3050%	0,1060%
43	0,3370%	0,1190%

Wiek	Mężczyzna	Kobieta
44	0,3740%	0,1330%
45	0,4150%	0,1500%
46	0,4590%	0,1680%
47	0,5090%	0,1870%
48	0,5630%	0,2090%
49	0,6220%	0,2320%
50	0,6860%	0,2580%
51	0,7570%	0,2860%
52	0,8330%	0,3180%
53	0,9150%	0,3520%
54	1,0050%	0,3900%
55	1,1010%	0,4320%
56	1,2040%	0,4770%
57	1,3150%	0,5270%
58	1,4340%	0,5810%
59	1,5600%	0,6390%
60	1,6940%	0,7000%
61	1,8350%	0,7650%
62	1,9830%	0,8340%
63	2,1370%	0,9070%
64	2,2970%	0,9830%
65	2,4630%	1,0630%
66	2,6360%	1,1490%
67	2,8160%	1,2400%
68	3,0060%	1,3370%
69	3,2070%	1,4440%
70	3,4240%	1,5630%
71	3,6620%	1,6980%
72	3,9250%	1,8540%
73	4,2190%	2,0370%
74	4,5500%	2,2540%
75	4,9230%	2,5120%
76	5,3430%	2,8170%
77	5,8140%	3,1750%
78	6,3360%	3,5920%
79	6,9110%	4,0700%
80	7,5380%	4,6120%
81	8,2150%	5,2180%
82	8,9400%	5,8890%
83	9,7130%	6,6240%
84	10,5330%	7,4250%
85	11,4010%	8,2910%
86	12,3220%	9,2270%
87	13,2970%	10,2340%
88	14,3350%	11,3180%
89	15,4420%	12,4860%
90	16,6120%	13,7340%
91	17,8820%	15,0890%
92	19,2240%	16,5340%
93	20,6400%	18,0720%
94	22,1280%	19,7020%
95	23,6900%	21,4230%
96	25,3240%	23,2360%
97	27,0290%	25,1370%
98	28,8040%	27,1260%
99	30,6460%	29,1970%
100	32,5520%	31,3480%

3.5.2.7. WAGI UŻYTECZNOŚCI CHORYCH

W opracowaniu wykorzystano wagi użyteczności zdwyersyfikowane względem: wieku chorego (na podstawie danych dotyczących osób z populacji generalnej Polski [97]) oraz sposobu leczenia choroby (przezcewkowa resekcja, cystektomia i jej powikłania, immunoterapia BCG i jej powikłania; chemioterapia i jej powikłania; na podstawie założeń modelu [88]).

Mnogość rozpatrywanych stanów klinicznych oraz brak precyzyjnych informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji, ograniczyły liczbę źródeł informacji na temat wag użyteczności. Wszystkie źródła określone w ramach przeglądu literatury lub założeń własnych autorów modelu [88] dotyczą pacjentów z populacji innej niż polska (por. rozdział 3.6.2.).

Przy kalkulacji QALY wykorzystano iloczyn wagi użyteczności danego stanu i okresu przebywania pacjenta w tym stanie, wyrażonego w latach. Tak otrzymane wyniki dla poszczególnych cykli poddane zostały dyskontowaniu do 1. roku analizy i następnie zsumowane dla całego horyzontu czasowego.

3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONYCH OBLICZEŃ

Przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały omówione w poprzednim rozdziale oraz powtórzone w rozdziale 3.10., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

Przeprowadzono obliczenia cechujące się:

- brakiem stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brakiem statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń),
- agregacją (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna),
- ciągłości (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane. Brakujące informacje uzupełniono na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych z Polski [67], [68].

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do modelu oraz mieściły się w normach europejskich.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 32-bitowej wersji MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

Funkcjonowanie modelu może nie być poprawne we wcześniejszych wersjach programu. Model spełnia warunki zgodności z następującymi wersjami pakietu MS Office: 2007, 2010 i 2013, niemniej jednak część rozwiązań technicznych może nieprawidłowo działać we wcześniejszych wersjach programu Excel® (np. ograniczenia wartości komórek określone na podstawie odnośników do innych arkuszy).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W rozdziale 3.6.1. opisano założenia związane z modelowanym wpływem porównywanych interwencji na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji.

W rozdziale 3.6.2. przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

3.6.1. EFEKTY KLINICZNE PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji przedstawiono w przeglądzie [41]. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji uwzględnione w analizie.

Mając na uwadze ograniczenia dostępnych badań klinicznych dla immunoterapii BCG niezależnie od szczepu bakteryjnego (niska jakość raportowania badań sprzed kilkunastu – kilkudziesięciu lat, niska liczebność grup, krótki okres obserwacji) [41], szerokie wykorzystanie immunoterapii BCG na świecie (standard terapeutyczny) oraz potwierdzone w praktyce klinicznej efekty immunoterapii BCG [109], w ramach niniejszego opracowania uwzględniono zaktualizowane wyniki meta-analiz randomizowanych badań klinicznych [38], [39].

Autorzy przeglądów [38], [39] uwzględniali względny hazard (ang. *Hazard Ratio*; HR) wystąpienia nawrotu choroby lub progresji choroby określony na podstawie informacji raportowanych w badaniach klinicznych. Niemniej jednak ze względu na ograniczenia estymacji HR na podstawie graficznej prezentacji wyników badań, w których HR nie został podany przez autorów, w ramach aktualizacji uwzględniono wyłącznie badania, w których autorzy raportowali HR.

Tym sposobem ustalono, że wyniki meta-analizy Shelley 2001 [38], porównującej immunoterapię BCG z brakiem interwencji, są aktualne (brak dodatkowych badań raportujących HR dla tego porównania), podczas gdy wyniki meta-analizy Zhu 2013 [39], dotyczącej porównania leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem BCG względem braku interwencji, zaktualizowano poprzez uwzględnienie wyników badania Martinez-Pineiro 2015 [73] – szczegóły w Analizie klinicznej [41] oraz częściach B, C i D arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

Co więcej, meta-analiza Shelley 2001 [38] uwzględniała wyłącznie nawrót choroby jako punkt końcowy. Dane dotyczące dodatkowego efektu immunoterapii BCG w zakresie progresji choroby są ograniczone. Wśród badań zidentyfikowanych w przeglądach [38], [41], tylko w badaniu Pinsky 1985 [81] / Herr 1995 [82] raportowano HR wystąpienia progresji (HR=0,43; 95% CI: od 0,19 do 0,94).

Niemniej jednak, przeprowadzając meta-analizę badań: Pagano 1991 [80], Pinsky 1985 [81] / Herr 1995 [82], Melekos 1990 [83] i Melekos 1993 [87] ustalono, że wypadkowe ryzyko względne (ang. *Relative Risk*; RR) wystąpienia progresji po zastosowaniu immunoterapii BCG wynosi RR=0,41 (95% CI: od 0,28 do 0,59), przy stosunkowo niskiej heterogenności efektu (test Q Cochrane’a $p = 0,163$; $I^2 = 41,5\%$).

Uwzględniając wysoką zbieżność w/w wartości ryzyka względnego i hazardu względnego, w ramach niniejszej analizy uwzględniono HR raportowany w badaniu Pinsky 1985 [81] / Herr 1995 [82].

Wykorzystane w opracowaniu informacje dotyczące HR zestawiono w tabeli poniżej. Szczegóły przedstawiono w częściach B, C i D arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

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

Wartościom z tabeli powyżej przypisano rozkład log-normalny w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Średnie wartości uwzględniono w analizie podstawowej; zakres zmienności na poziomie 95% CI – w deterministycznej analizie wrażliwości.

Na uwagę zasługuje, że uwzględnienie HR, który może być interpretowany jako średni iloraz skumulowanych funkcji hazardu w całym okresie badania, częściowo zmniejsza wpływ różnicy w projektach badań klinicznych na wyniki meta-analizy (w przypadku spełnienia proporcjonalności funkcji hazardów wymaganych do kalkulacji HR, jego wartość nie zależy od długości okresu obserwacji).

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia. Na podstawie przeglądu sprawdzono, czy dostępne są inne źródła informacji na temat wag użyteczności chorych z analizowanej populacji, niż założenia modelu [88], [89] – w ramach przeglądu opisanego w [88] oraz przeglądu przedkładanego AOTMiT wraz z wnioskiem refundacyjnym dla produktu Hexvix® [90].

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) oraz dodatkowo przeszukano

zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe AOTMiT (www.aotm.gov.pl) i zagranicznych agencji oceny technologii medycznych (por. rozdział 5.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego, a także wpływu aspektów związanych z naturalnym przebiegiem choroby (nawrót choroby, progresja choroby i/lub sposób postępowania z pacjentem niezależnie od stanu klinicznego) na wysokość wag użyteczności wśród chorych.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności chorych z analizowanej populacji,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności zdefiniowanych powyżej, wyniki alternatywnych metod konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), założenia autorów analizy przy braku dostępnych danych na temat wag użyteczności i/lub syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności lub badania zawierające kwestionariusze oceny jakości życia, dla których nie ma dostępnych metod konwersji do wag użyteczności na podstawie zagregowanych wyników,
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosek dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej,
- pierwotne lub wtórne źródła mające na celu wykazanie redukcji jakości życia / niższych wag użyteczności wśród chorych z analizowanej populacji w odniesieniu do osób z populacji generalnej lub chorych z innymi schorzeniami (badania mające na celu wykazanie wyłącznie wpływu choroby na jakość życia bez oceny innych czynników w obrębie grupy chorych),
- analizy ekonomiczne bez dodatkowych informacji na temat wag użyteczności (np. założeń własnych autorów, konwersji wyników metod pośrednich lub informacji niepublikowanych w badaniach pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia lub standardowe metody bez konwersji do wag użyteczności,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- streszczenie konferencyjne włączonej publikacji pełnotekstowej,
- nieadekwatna populacja (inna niż rak pęcherza moczowego).

W ramach kwalifikacji źródeł informacji do przeglądu, zaplanowano zastosowanie sekwencji proponowanej przez AOTMiT [1], tj. w pierwszej kolejności zaplanowano włączenie wag użyteczności określonymi metodami pośrednimi (strategia 1a), a w przypadku ich braku – określonymi metodami bezpośrednimi (strategia 1b). W przypadku braku źródeł informacji dotyczących metod pośrednich i bezpośrednich, zaplanowano uwzględnienie wyników mapowania kwestionariuszy lub konwersji zagregowanych wyników innych kwestionariuszy na wagi użyteczności.

Nie planowano przeprowadzenia odrębnego badania oceny jakości życia (strategie 2a, 2b i 2c [1]) w sytuacji odnalezienia jakichkolwiek opublikowanych źródeł informacji na temat wag użyteczności, niezależnie od stopnia ich wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Uwzględniony w opracowaniu filtr źródeł jakości życia został zaprojektowany dla baz OVIDSP. Wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [61] (opublikowane tłumaczenie pierwotnego, pełnego filtru NHS EED) przetłumaczono wyrażenia OVIDSP na kwerendę PubMed oraz na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

Ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh, oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz Medline; por. rozdział 5.2.) [62], [63].

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy Medline (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie Medline przeprowadzono poprzez PubMed.

Tabela 13. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.

Nr	OIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
1	exp Life Tables/	1	"Life Tables"[Mesh]	1	'life table'/exp
2	exp "Quality of Life"/	2	"Quality of Life"[Mesh]	2	'quality of life'/exp
3	Health Status/	3	"Health Status"[Mesh:NoExp]	3	'health status'/de
4	exp Health Status Indicators/	4	"Health Status Indicators"[Mesh]	4	'health status indicator'/exp
5	(utilit\$ approach\$ or health gain or hui or hui2 or hui2 or hui3 or hui 3).ti,ab.	5	utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]	5	('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti
6	(health measurement\$ scale\$ or health measurement\$ questionnaire\$).ti,ab.	6	health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]	6	('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti
7	(standard gamble\$ or categor\$ scal\$ or linear scal\$ or linear analog\$ or visual scal\$ or magnitude estmat\$).ti,ab	7	standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]	7	('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab
8	(time trade off\$ or rosser\$ classif\$ or rosser\$ matrix or rosser\$ distress\$ or hrqol).ti,ab.	8	time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]	8	('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti
9	(index of wellbeing or quality of wellbeing or qwb).ti,ab.	9	index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]	9	('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti
10	(rating scale\$ or multiattribute\$ health ind\$ or multi attribute\$ health ind\$).ti,ab.	10	rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]	10	('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti
11	(health utilit\$ index or health utilit\$ indices).ti,ab.	11	health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]	11	('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti
12	(multiattribute\$ theor\$ or multi attribute\$ theor\$ or multiattribute\$ analys\$ or multi attribute\$ analys\$).ti,ab.	12	multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]	12	('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti
13	(health utilit\$ scale\$ or classification of illness state\$ or 15d or 15 d or 15 dimension).ti,ab.	13	health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]	13	('health utilit\$ scale\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti
14	(health state\$ utilit\$ or 12d or 12 d or 12 dimension).ti,ab.	14	health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]	14	('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti
15	well year\$.ti,ab.	15	well year*[tiab]	15	'well year\$':ab,ti
16	(multiattribute\$ utilit\$ or multi	16	multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute*	16	('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi

Nr	OVISP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
	attribute\$ utilit\$.ti,ab.		utilit*[tiab]		attribute\$ utilit\$):ab,ti
17	health utilit\$ scale\$.ti,ab.	17	health utility* scale*[tiab]	17	'health utilit\$ scale\$':ab,ti
18	(qol or 5d or 5-d or 5 dimension or quality of life or eq-5d or eq5d or eq 5d or euroqol).ti,ab.	18	qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]	18	(qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti
19	(qualy or qaly or qualys or qalys or quality adjusted life year\$.ti,ab.	19	qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]	19	(qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti
20	life year\$ gain\$.ti,ab.	20	life year* gain*[tiab]	20	'life year\$ gain\$':ab,ti
21	willingness to pay.ti,ab.	21	willingness to pay[tiab]	21	'willingness to pay':ab,ti
22	(hye or hyes or health\$ year\$ equivalent\$.ti,ab.	22	hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]	22	(hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti
23	(person trade off\$ or person tradeoff\$ or time tradeoff\$ or time trade off\$.ti,ab.	23	person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]	23	('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti
24	theory utilit\$.ti,ab.	24	theory utilit*[tiab]	24	'theory utilit\$':ab,ti
25	life table\$.ti,ab.	25	life table*[tiab]	25	'life table\$':ab,ti
26	health state\$.ti,ab.	26	health state*[tiab]	26	'health state\$':ab,ti
27	(sf36 or sf 36).ti,ab.	27	sf36[tiab] OR sf 36[tiab]	27	(sf36 or 'sf 36'):ab,ti
28	(short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).ti,ab.	28	short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]	28	('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti
29	(6d or 6-d or 6 dimension).ti,ab.	29	6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab]	29	(6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti
30	or/1-29	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	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
31	letter.pt.	31	letter[pt]	31	letter:it
32	editorial.pt.	32	editorial[pt]	32	editorial:it
33	historical article.pt.	33	historical article[pt]	33	'historical article':it

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
34	comment.pt.	34	comment[pt]	34	comment:it
35	or/31-34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34
36	30 not 35	36	#30 NOT #35	36	#30 NOT #35
37	Animals/	37	animals[mesh:noexp]	37	'animal'/de
38	Humans/	38	humans[mesh]	38	'human'/exp
39	37 not (38 and 37)	39	#37 NOT (#37 AND #38)	39	#37 NOT (#37 AND #38)
40	36 not 39	40	#36 NOT #39	40	#36 NOT #39

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

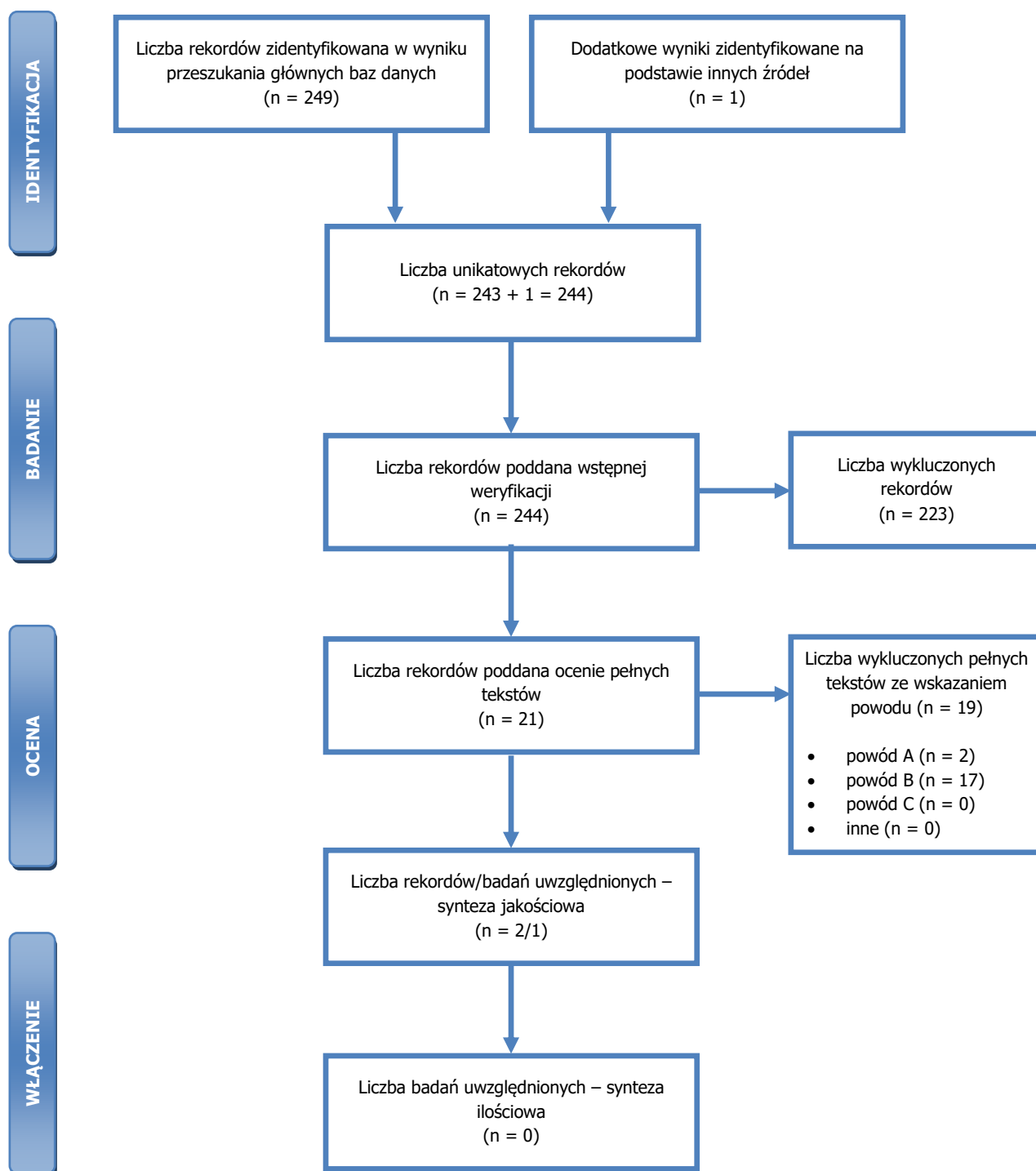
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Kwerendy	Wynik		
	<p>[Redacted content]</p>			

	Kwerendy	Wynik		
	<p>[Redacted text]</p>			
■	<p>[Redacted text]</p>	■	■	■
	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		
	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		
	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		
	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		
	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		

	Kwerendy	Wynik
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań klinicznych przedstawiających wagi użyteczności pacjentów z analizowanej populacji; zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie [88], [89] określające wagi użyteczności wśród pacjentów o zbliżonej charakterystyce do ocenianej populacji, na podstawie wag użyteczności innych jednostek chorobowych lub opinii ekspertów.

Badanie [88], [89] jako jedyne dostępne, wykorzystywane było również w innych opracowaniach ekonomicznych dotyczących populacji pacjentów z rakiem pęcherza, nieodzwierciedlających w pełni charakteru populacji w/w źródła – np. [90], [95], [96].

Co więcej, założenia dotyczące jakości życia pacjentów z rakiem pęcherza prezentowane w [88], [89], zdają się potwierdzać inne źródła informacji (nieraportujące jednakże wag użyteczności, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie ekonomicznej):

- wpływ immunoterapii BCG na jakość życia został potwierdzony w ramach badania obserwacyjnego [91];
- obniżona jakość życia chorych na raka pęcherza moczowego względem populacji generalnej oraz wpływ przezcewkowej resekcji na jakość życia został potwierdzony w ramach badania obserwacyjnego [92];
- wpływ cystektomii i jej powikłań na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji został potwierdzony w ramach badania [93];
- wpływ nawrotu choroby i immunoterapii BCG na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji został potwierdzony w ramach badania [94].

Mając na uwadze, iż niektóre wagi użyteczności przypisane pacjentom z rakiem pęcherza w ramach badania [88], [89] (niezależnie od wieku), przekraczają średnie wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski [97], w ramach niniejszego opracowania wszystkie założenia dotyczące wag użyteczności pacjentów z rakiem pęcherza moczowego przedstawione w [88], przekonwertowano na wartości bezwzględnych różnic w wagach użyteczności – poczynając od estymacji wpływu raka pęcherza na ogólną wagę użyteczności ($0,97-1=-0,03$; obliczenia zakładają, że pacjent bez raka pęcherza cechuje się wagą użyteczności równą 1,0 [88], [89]), określono zmianę wagi użyteczności dla wszystkich stanów klinicznych uwzględnionych w [88], [89].

W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie raportowane w [88], [89] zdarzenia wpływające na wagę użyteczności, w tym prawdopodobieństwo powikłań po procedurach przezcewkowych, cystektomii i chemioterapii.

Uwzględnione w opracowaniu dane wejściowe dotyczące wag użyteczności zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (szczegóły w części E arkusza „Dane wejściowe” modelu).

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

W/w wartości zmiany wag użyteczności związane z analizowanymi stanami klinicznymi wykorzystano do modyfikacji zależnych od wieku wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski [97] (tabela poniżej; część G arkusza „Dane wejściowe”).

Tabela 17. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski [97].

Wiek	Średnia	Błąd standardowy	95% LCI	95% UCI
<25	0,968	0,003	0,962	0,974
25-34	0,962	0,003	0,956	0,968
35-44	0,943	0,003	0,937	0,949
45-54	0,903	0,006	0,891	0,915
55-64	0,861	0,006	0,849	0,873
65-74	0,815	0,009	0,797	0,833
75+	0,730	0,014	0,703	0,757

3.7. OCENA KOSZTÓW

Poza oceną konsekwencji zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji, celem analizy jest również porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu BCG-medac® względem stosowania uwzględnionych komparatorów – brak interwencji i/lub stosowanie szczepionki BCG w ramach świadczenia AOS Z107 (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej technologii (w opracowaniu brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano kategorie kosztów należących do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Dane kosztowe zebrano w styczniu 2017 roku (z datą odjęcia 17 stycznia 2017 roku).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków, określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2017 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów w przypadku większości kategorii: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego lub świadczeniobiorcy. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania BCG-medac®;
- koszt podawania szczepionki BCG zakupionej w aptece;
- koszt świadczenia AOS Z107 (zakup i podanie szczepionki BCG);

- koszt opieki nad pacjentami w trakcie i po zakończeniu immunoterapii BCG;
- koszt leczenia pacjentów z nawrotem choroby;
- koszt leczenia pacjentów z progresją choroby.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ leków oraz koszty jednostkowe świadczeń medycznych przedstawiono w arkuszu „Koszty jednostkowe” modelu decyzyjnego.

Koszt punktu za świadczenia szpitalne przyjęto na poziomie 52 PLN, a koszt AOS w zakresie urologii na poziomie 8,91 PLN (zakres: od 7,95 PLN do 9,70 PLN), zgodnie z wynikami przeszukania Informatora o umowach NFZ na 2017 rok [45].

Koszt hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) określono na podstawie średniego kosztu danej JGP w 2015 roku [99].

Uwzględnione w opracowaniu koszty jednostkowe świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Uwzględnione w opracowaniu koszty świadczeń.

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt dla NFZ	Koszt dla pacjenta	Źródło
Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG, 5.31.00.0000107 (Z107)	38	338,55 PLN	0,00 PLN	[46]
Cystoskopia przezcewkowa, 5.31.00.0000105 (Z105)	20	178,19 PLN	0,00 PLN	
Z103, biopsja	15	133,64 PLN	0,00 PLN	
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	31,18 PLN	0,00 PLN	
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	62,37 PLN	0,00 PLN	
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	115,82 PLN	0,00 PLN	
5.03.00.0000070 TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez wzmocnienia kontrastowego	30	267,28 PLN	0,00 PLN	[47]
Cytologia osadu moczu	n/a	0,00 PLN	75,00 PLN	od 50 do 100 PLN (przegląd zasobów internetowych)
JGP L26	n/a	2 733,40 PLN	0,00 PLN	[99]
JGP L21 i L22 (średnia ważona liczbą hospitalizacji w 2015 r.)	n/a	19 996,20 PLN	0,00 PLN	
5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10	520,00 PLN	0,00 PLN	[50]

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt dla NFZ	Koszt dla pacjenta	Źródło
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	260,00 PLN	0,00 PLN	[51]

Koszty jednostkowe produktów leczniczych innych niż BCG-medac® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Koszt jednostkowy leków.

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego – oficjalne ceny (analiza podstawowa)	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego – ceny na podstawie komunikatu NFZ [42] (scenariusz SA55)
Cisplatinum	1 mg	0,7732 PLN	0,4917 PLN
Doxorubicinum	1 mg	17,1841 PLN	13,7194 PLN
Gemcitabinum	1 mg	0,0970 PLN	0,0531 PLN
Methotrexatum IV	1 mg	0,0794 PLN	0,0783 PLN
Vinblastini sulfas	1 mg	45,3600 PLN	43,6522 PLN

3.7.2. KOSZT ZAKUPU I PODAWANIA SZCZEPIONEK BCG

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji w opracowaniu założono, że produkt leczniczy BCG-medac® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej i wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie (por. rozdział 2.1.).

Proponowana cena zbytu netto jednego opakowania produktu leczniczego BCG-medac® [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kalkulacje cen produktu leczniczego BCG-medac® oraz koszt dla płatnika publicznego.

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

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych [67], [68], w chwili obecnej nie są dostępne świadczenia medyczne umożliwiające rozliczenie podawania dopęcherzowego szczepionki BCG zakupionej w aptece.

W ramach świadczenia AOS Z107, o średnim koszcie wynoszącym 338,55 PLN, rozliczany jest zarówno koszt zakupu szczepionki jak i jej podanie.

Tym samym, w ramach niniejszego opracowania założono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, utworzone zostanie świadczenie medyczne – grupa zabiegowa AOS umożliwiająca rozliczenie podawania szczepionki BCG dopęcherzowo i uwzględniająca koszt konsultacji z lekarzem, opieki pielęgniarskiej, cewnika, rękawiczek, sterylizacji sprzętu.

Uwzględniono realny koszt w/w świadczenia mając na uwadze, iż aktualny koszt świadczenia Z107 wynosi 338,55 PLN i jest niewystarczający do pokrycia kosztu nabycia samej szczepionki BCG-medac® (średnia cena szczepionki wg www.osoz.pl na poziomie 450 PLN).

Również w przypadku stosowania tańszej szczepionki – Onko BCG® (średnia cena szczepionki wg www.osoz.pl na poziomie 233,63 PLN), wycena świadczenia Z107 z wysokim prawdopodobieństwem jest niewystarczająca, gdyż pozostała kwota ($338,55 - 233,63 = 104,92$ PLN) powinna uwzględniać koszt dodatkowych wymagań związanych z przygotowaniem Onko BCG® do administracji.

W/w preparaty cechują się odmiennymi wymogami związanymi z podaniem szczepionki BCG: produkt BCG-medac® posiada układ zamknięty, niewymagający tak rygorystycznych warunków aseptycznych jak Onko BCG®, który jest dostępny w postaci ampulek [112], [113].

Brak utworzenia w/w świadczenia może w praktyce klinicznej spowodować brak możliwości zastosowania ocenianej technologii w obrębie publicznej służby zdrowia. Tym samym, w ramach analizy wrażliwości, uwzględniono również scenariusze zakładające podawanie wnioskowanej technologii w ramach prywatnej praktyki lekarskiej z kosztem podania z zakresu [redacted] (na poziomie kosztu konsultacji z urologiem z podstawowymi badaniami; źródło: przegląd zasobów internetowych – ofert komercyjnych świadczeniodawców).

3.7.3. DODATKOWE KATEGORIE KOSZTU

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego [68], określono także następujące kategorie kosztu jednostkowego:

- miesięczny koszt opieki nad pacjentem w trakcie immunoterapii BCG (konsultacje z urologiem, cystoskopia, USG układu moczowego, cytologia osadu moczu);

- miesięczny koszt opieki nad pacjentem po zakończeniu immunoterapii BCG, ale przed wystąpieniem nawrotu choroby (cystoskopia, USG układu moczowego, cytologia osadu moczu, badanie ogólne moczu);
- miesięczny koszt opieki po wystąpieniu nawrotu lub progresji choroby – uwzględniono na poziomie kosztu opieki w stanie „Brak zdarzeń” (po immunoterapii BCG) powiększonego o dodatkowe świadczenia medyczne (wymiana cewników moczowodowych, płukanie układów kielichowo-miedniczkowych) rozliczane u części pacjentów po zabiegu radykalnej cystektomii, zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta 3. [68].

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnione w analizie podstawowej koszty jednostkowe opieki nad pacjentem z analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości, kosztem określonym na podstawie wyników badania ankietowego, przypisano rozkład gamma. Zakres kosztu określonego na podstawie opinii ekspertów klinicznych uwzględniono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy analizy kosztów-efektywności przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.), w ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej

stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

W każdym cyklu należącym do horyzontu czasowego analizy, punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1 + r)^{\max(0, t-12)}}$$

gdzie r to stopa dyskontowa w cyklu, a t to czas (w cyklach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

Wskazana formuła zakłada brak dyskontowania w pierwszym roku obserwacji.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów nie uwzględniono dyskontowania ze względu na horyzont czasowy obejmujący najmniejszą jednostkę czasu, powtarzającą się w okresie podawania porównywanych interwencji (jedno podanie BCG dopęcherzowo).

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

3.9.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu lub ich grupy i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na te zmiany.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu, pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie zakresu (minimum – maksimum) lub 95% CI.

W ramach analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów uwzględniono zmianę następujących parametrów:

- kosztu świadczenia umożliwiającego podawanie szczepionki BCG zakupionej w aptece (średni koszt wskazany przez ekspertów; maksymalny koszt wskazany przez ekspertów; podawanie w ramach prywatnej praktyki z kosztem dla pacjenta równym [redacted])
- ceny punktu za świadczenia AOS w zakresie urologii wpływającej na wysokość średniego kosztu świadczenia Z107.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-efektywności (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej), zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Opis / wartość parametrów testowanych	
SA 01	Stopy dyskontowe 0%	
SA 02	Horyzont czasowy analizy	Okres obserwacji badań
SA 03		Okres obserwacji badań + brak wzrostu ryzyka zgonu w trakcie stosowania BCG
SA 04		Okres obserwacji badań + brak wzrostu ryzyka zgonu w trakcie stosowania BCG + brak redukcji jakości życia w trakcie stosowania BCG
SA 05		Maksymalny
SA 06		Charakterystyka pacjentów na podstawie badania ankietowego
SA 07	Wiek chorego w punkcie początkowym analizy	Dolna granica
SA 08		Górna granica
SA 09	Odsetek kobiet	Dolna granica
SA 10		Górna granica
SA 11	Schemat podawania BCG w grupie badanej (wnioskowana technologia)	Podawanie jak w Di Stasi [56]
SA 12		Podawanie jak w Rintala [57]
SA 13		Podawanie jak w Malmström [58, 59]
SA 14		Podawanie jak w Ojea [64]
SA 15		Podawanie jak w Lamm [65]
SA 16		Podawanie jak w badaniach [56-59,64,65]: średnia arytmetyczna
SA 17		Podawanie jak w badaniach [56-59,64,65]: średnia ważona liczbą pacjentów (korelacja dawka-efekt [98])
SA 18		Podawanie jak w badaniach [56-59,64,65]: średnia ważona liczbą zdarzeń (nawroty; korelacja dawka-efekt [98])
SA 19		Schemat ChPL [66], praktyki klinicznej: kwartalny/półroczny odstęp do roku (~średnia długość leczenia w meta-analizie [98])
SA 20		Schemat ChPL [66], praktyki klinicznej: kwartalny/półroczny odstęp do 3 lat
SA 21		Schemat ChPL [66], praktyki klinicznej: miesięczny odstęp do roku
SA 22	Model przeżycia wolnego od nawrotu w grupie badanej	Wykładniczy (metoda [27])
SA 23		Weibull'a (metoda [27])
SA 24		Log-logistyczny (metoda [27])

Nr	Opis / wartość parametrów testowanych		
SA 25		Weibull'a (metoda graficzna)	
SA 26		Wykładniczy (metoda [27])	
SA 27	Model przeżycia wolnego od progresji w grupie badanej	Weibull'a (metoda [27])	
SA 28		Log-logistyczny (metoda [27])	
SA 29		Weibull'a (metoda graficzna)	
SA 30		Di Stasi [56]	
SA 31		Rintala [57]	
SA 32		Pagano / Malmström [58, 59]	
SA 33	Źródło danych dotyczących dyskontynuacji leczenia BCG z innych powodów niż nawrót, progresja lub zgon	Ojea [64]	
SA 34		Lamm [65]	
SA 35		Średnia arytmetyczna	
SA 36		Średnia ważona liczbą pacjentów	
SA 37		Średnia ważona liczbą zdarzeń (nawroty)	
SA 38		Takie same prawdopodobieństwo progresji w obydwu grupach (zależne od liczby pacjentów w stanie nawrót; wariant nieodzwierciedlający różnic w krzywych przeżycia)	
SA 39		HR dla nawrotu	Dolna granica
SA 40	Górna granica		
SA 41	HR dla progresji	Dolna granica	
SA 42		Górna granica	
SA 43	Manifestacja dodatkowego efekty wyłącznie w okresie obserwacji badań klinicznych (później - takie same prawdopodobieństwa w obydwu grupach)		
SA 44	Ryzyko zgonu ze stanów modelu [88]	Dolna granica	
SA 45		Górna granica	
SA 46	Leczenie nawrotu wyłącznie z wykorzystaniem przezcewkowej resekcji		
SA 47	Leczenie progresji wyłącznie z wykorzystaniem radykalnej cystektomii		
SA 48	Leczenie progresji wyłącznie z wykorzystaniem chemioterapii paliatywnej		
SA 49	Leczenie progresji wyłącznie z wykorzystaniem przezcewkowej resekcji		
SA 50	Pomiń immunoterapię BCG po kolejnych nawrotach		
SA 51	Zależna od wieku waga użyteczności osoby z populacji generalnej	Dolna granica	
SA 52		Górna granica	
SA 53	Wpływ analizowanych stanów na wagę użyteczności	Maksymalny	
SA 54		Minimalny	
SA 55	Ceny aktualnie refundowanych leków na podstawie komunikatu NFZ [42]		
SA 56	Kategorie refundacyjne wnioskowanej technologii	ryczałt	
SA 57		30%	
SA 58		50%	
SA 59	Cena punktu w AOS i świadczeń szpitalnych	Minimum	
SA 60		Maksimum	
SA 61	Koszt podania BCG zakupionej w aptece	Średnia z odpowiedzi ekspertów	
SA 62		Maksymalna z odpowiedzi ekspertów	
SA 63			
SA 64			
SA 65	Koszt opieki przed nawrotem/progresją	Minimum	
SA 66		Maksimum	
SA 67	Koszt resekcji przezcewkowej i cystektomii	Minimum	
SA 68		Maksimum	

Opis poszczególnych scenariuszy znajduje się w tekście zasadniczym niniejszego opracowania. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA”.

3.9.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA) w celu zbadania wpływu zmienności wszystkich parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

PSA przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń odnoszących się do zakresu zmienności analizowanych parametrów, określonych na podstawie zdefiniowanego w rozdziałach 2.2. – 3.8. zakresu zmienności.

Wszystkie założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu w arkuszach: „Ustawienia”, „Dane wejściowe” i „Przeżycie”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „PSA”.

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

W analizie przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie modelowania w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Założenia analizy przedstawione zostały w rozdziałach 2.1.-2.5. i 3.5.-3.7.

Tabela z wszystkimi parametrami analizy podstawowej została zamieszczona poniżej.

[Redacted Table]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	/	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	/	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>								
								<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>
								<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>						<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>
								<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>						<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>
								<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>
								<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>						<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>
								<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>
								<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>						<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: #d9e1f2; height: 100%;"></div>

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

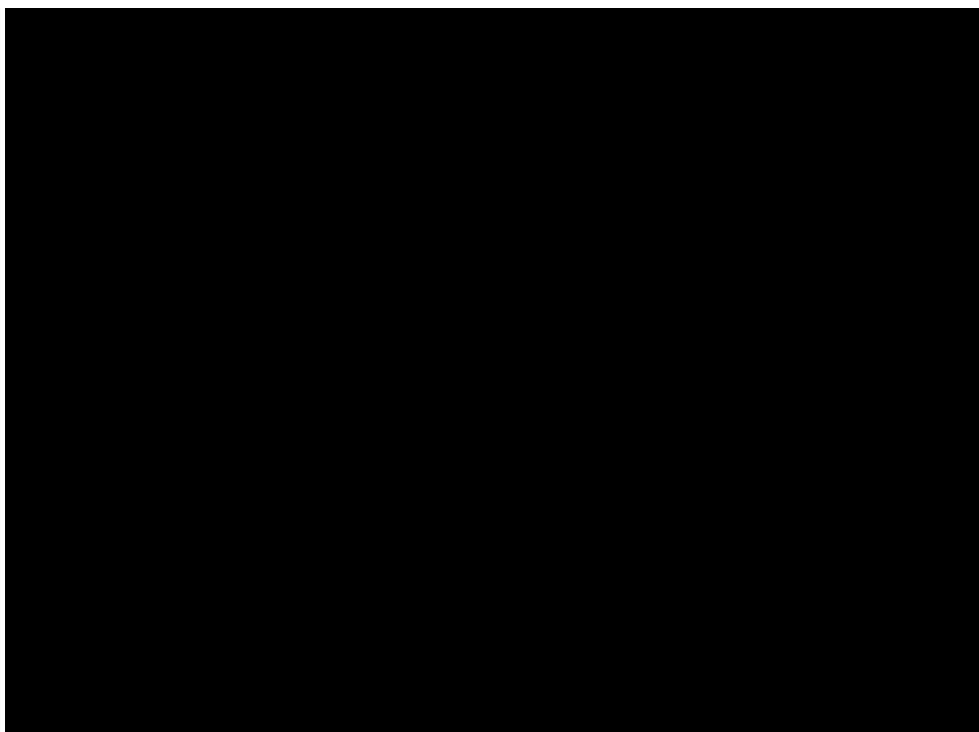
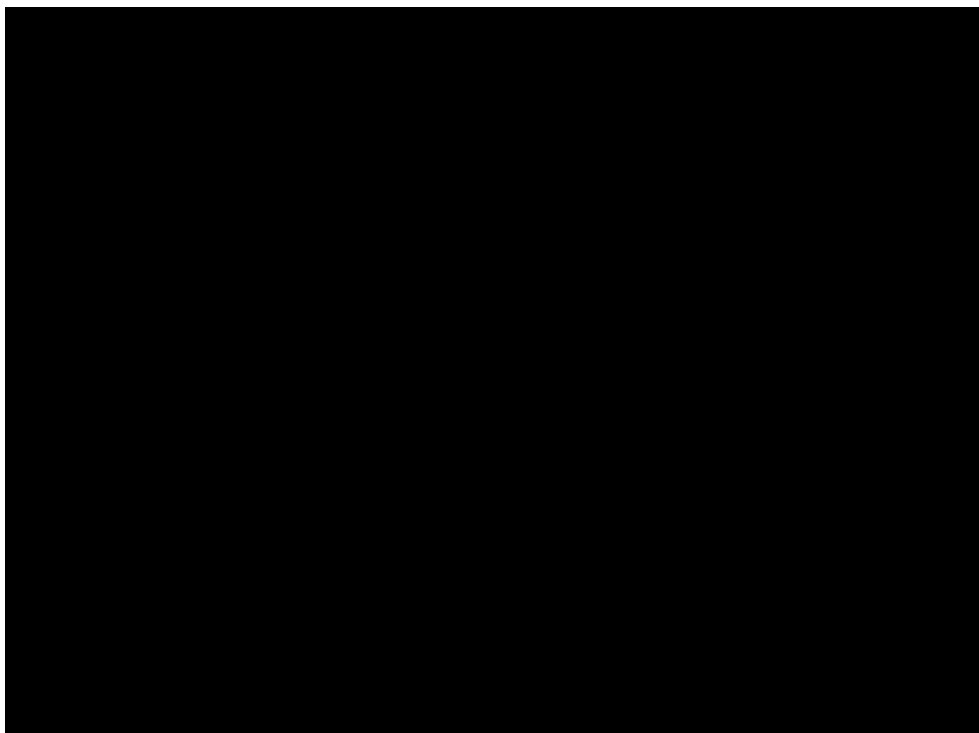
[Redacted text]

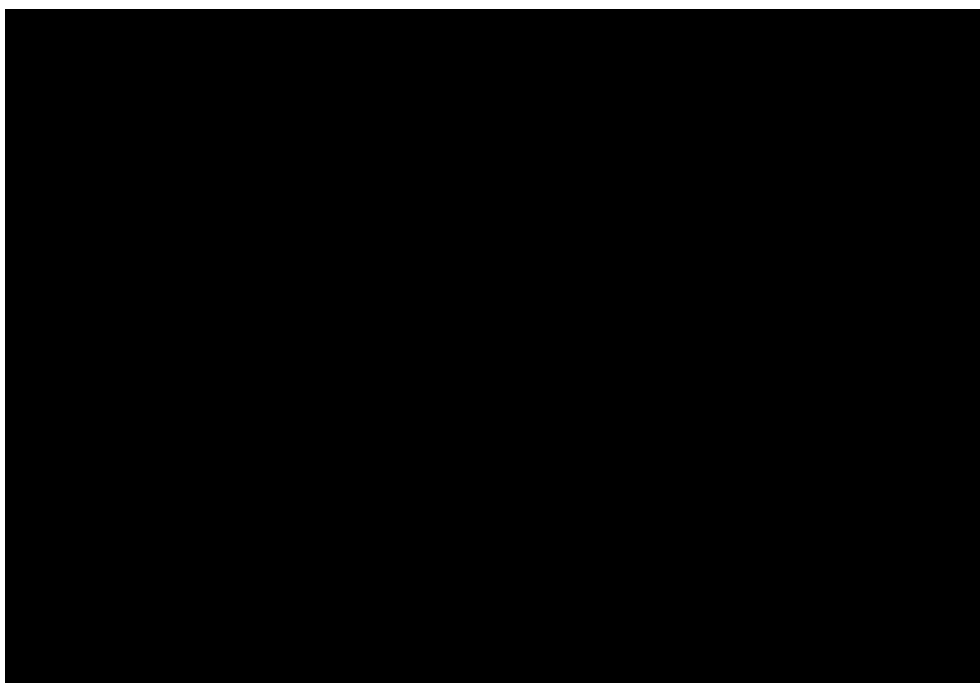
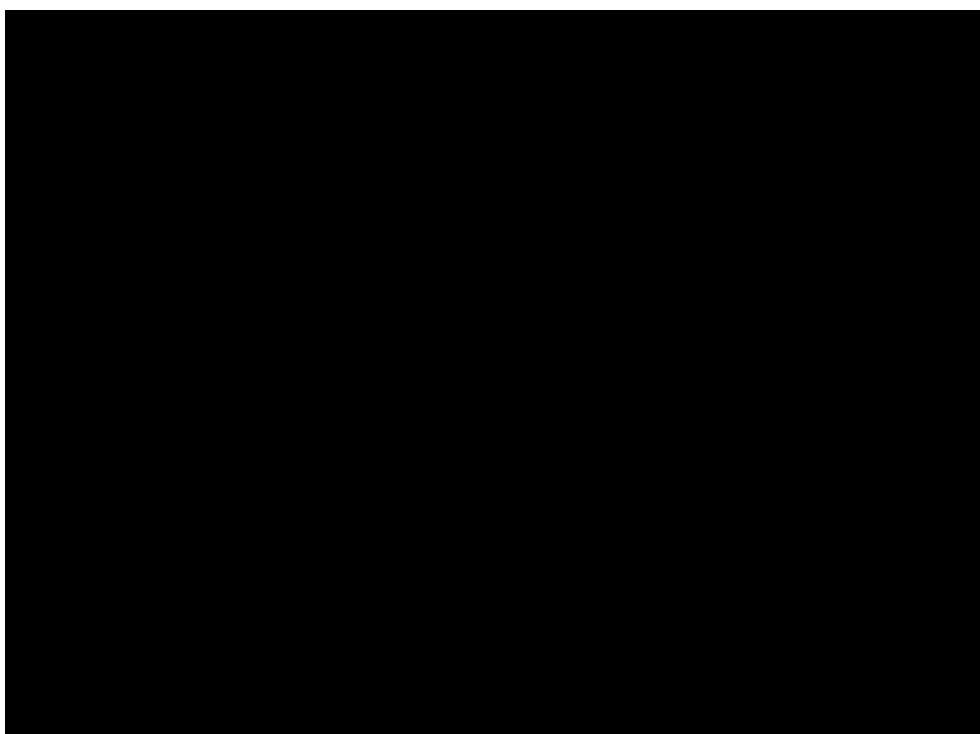
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

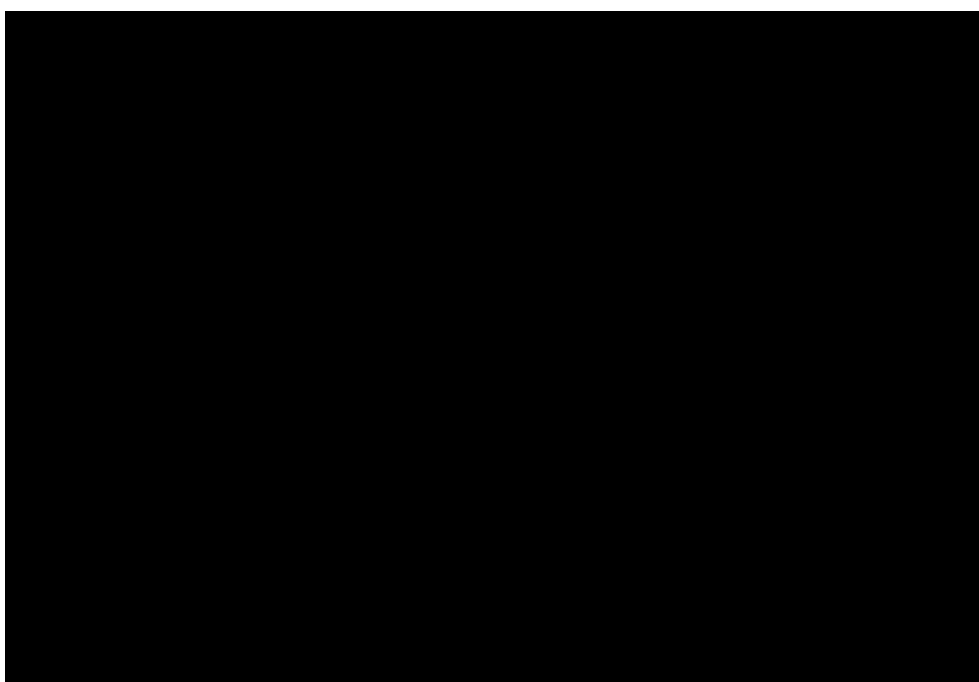
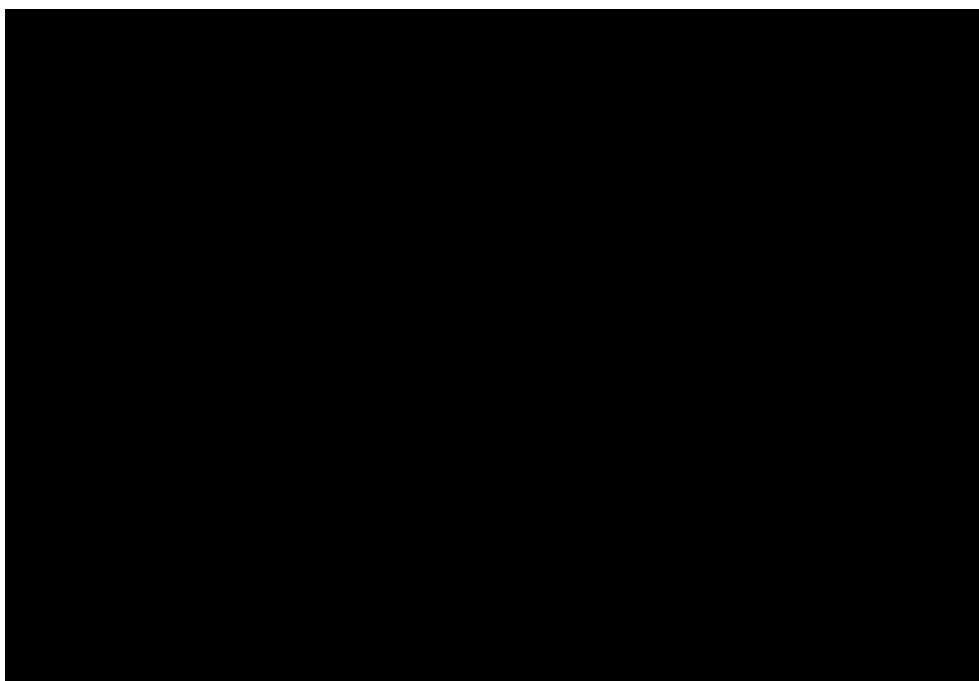
[Redacted text]

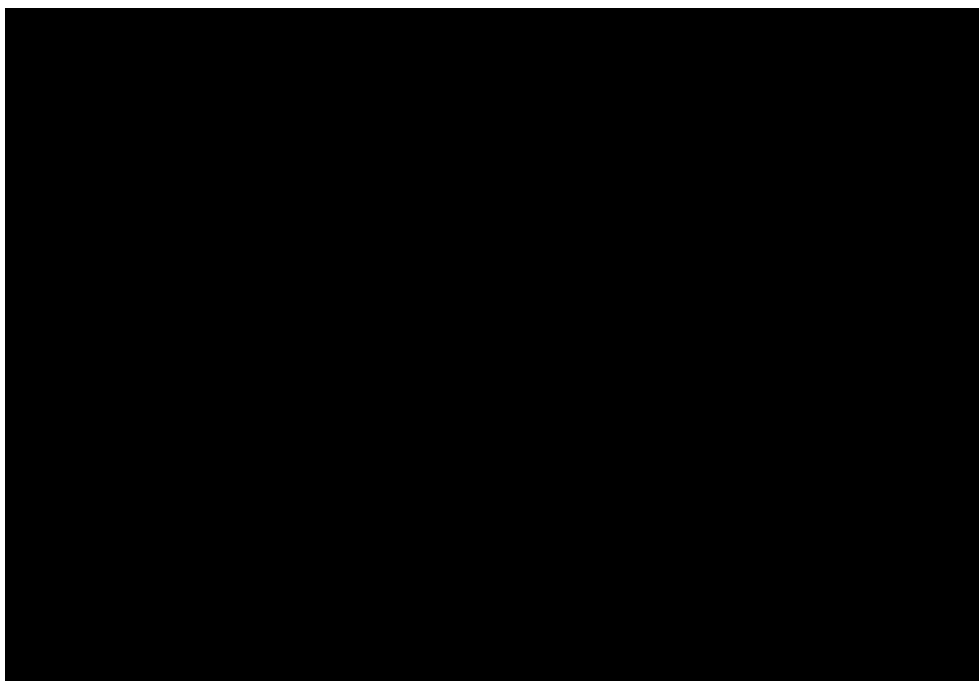
[Large redacted area]

[Redacted text]









[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

5.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym 0,05 – wyniki testowane przy różnych wartościach początkowych generatora liczb pseudolosowych zdefiniowanych w ramach procedury przeprowadzającej PSA).

5.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,

- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics (NCPE)*, Irlandia,
- *State Institute for Drug Control (SUKL)*, Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA, itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawionej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania szczepionki BCG wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od ocenianej,
- analizy ekonomiczne nieoceniające immunoterapii BCG,
- streszczenia konferencyjne z badania dostępnego również pod postacią pełnego tekstu,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały interwencję, populację oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) lub typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako część raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [62]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [61] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące uproszczony filtr uwzględniony w opracowaniu) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh, oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 36. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

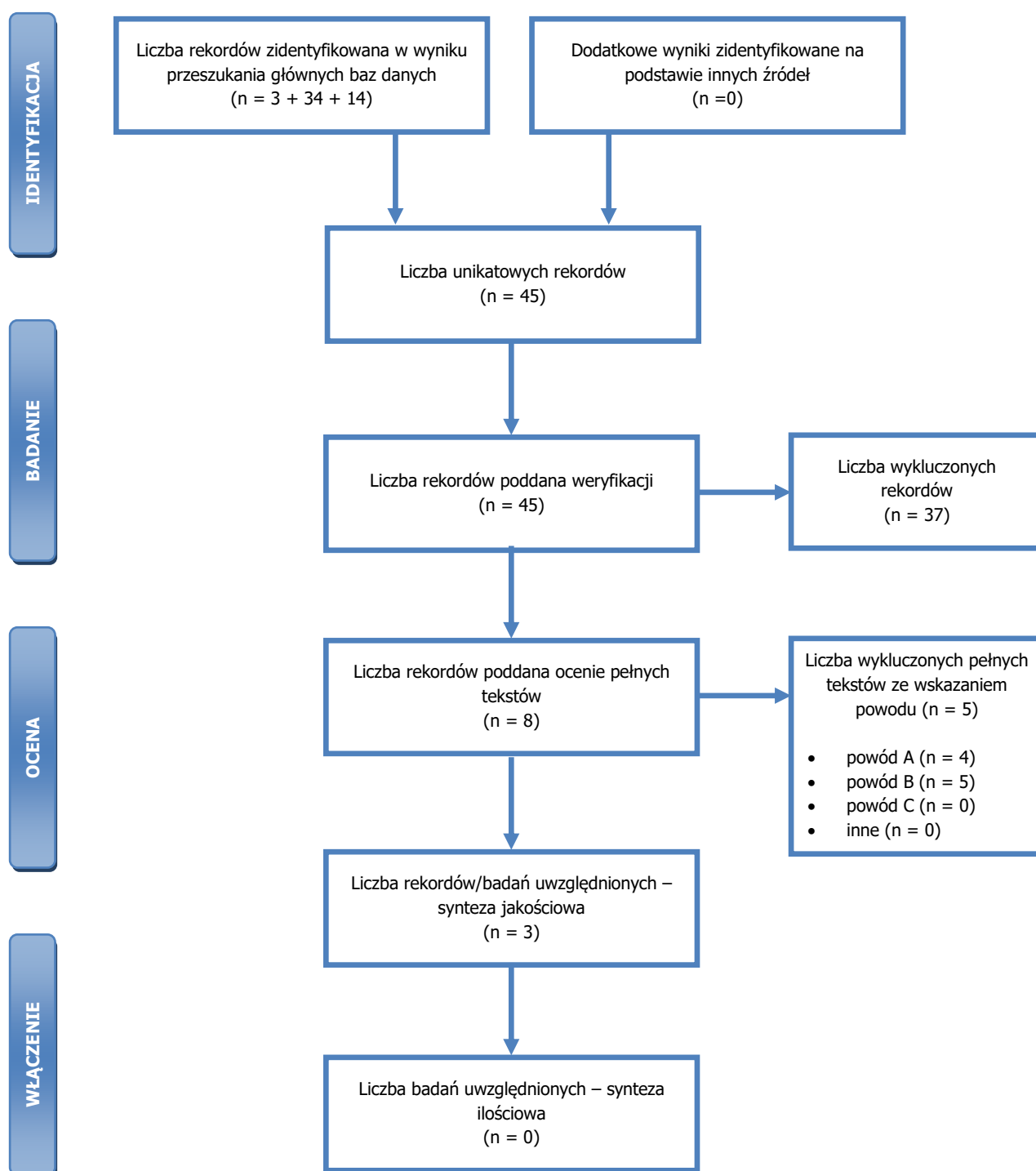
Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 37. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 25.01.2017).

Nr	Oryginalna kwerenda	Wyniki wyszukiwania		
		PubMed	EMBASE.COM	Wynik
24	Humans/	24	18	18
25	23 not (23 and 24)	25	19	19
26	22 not 25	26	20	20

■	[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]			
■	[Redacted]	■	■	■
■	[Redacted]	[Redacted]		
■	[Redacted]	■		
■	[Redacted]	■		
■	[Redacted]	■		
■	[Redacted]	■		
■	[Redacted]	■		



Rysunek 13. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

Przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, który wykazał obecność 3 rekordów opisujących analizy ekonomiczne (co najmniej porównanie kosztów lub efektów) dla immunoterapii BCG [89], [115], [116].

Zestawienie informacji na temat zidentyfikowanych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Opis badań ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

	Metody	Wyniki / wnioski	Uwagi
[115]	Porównanie: immunoterapia BCG + mitomycyna (sekwencyjna terapia) vs. immunoterapia BCG Populacja: NMIBC wysokiego ryzyka Technika analityczna: CEA, modelowanie	Sekwencyjna terapia opłacalna względem samej immunoterapii BCG z ICER = 27 815 USD w horyzoncie 5 lat i 8 618 USD w horyzoncie 10 lat	Porównanie nieadekwatne do warunków polskich
[89]	Porównanie: radykalna cystektomia „od razu” vs. TURBT + immunoterapia BCG przez 3 lata (progresja → radykalna cystektomia) Populacja: NMIBC wysokiego ryzyka (T1G3) Technika analityczna: CEA, modelowanie Dane wejściowe z publikacji [88] Perspektywa i koszty: płatnik publiczny, tylko bezpośrednie medyczne Dyskontowanie: 3% rocznie dla efektów i kosztów Długość cyklu: 6 miesięcy Oprogramowanie: TreeAge Koszt BCG: 365 CAD	Radykalna cystektomia dominuje nad immunoterapią BCG (jest tańsza i bardziej skuteczna)	Dotyczy porównania nieadekwatnego do warunków polskich (uwzględnia ocenę TURBT + immunoterapię BCG vs. cystektomia); cystektomia traktowana jako leczenie kolejnej linii, po niepowodzeniu immunoterapii BCG [67]
[116]	Porównanie: immunoterapia BCG vs. brak immunoterapii BCG Populacja: NMIBC Technika analityczna: retrospektywna analiza danych pacjentów; brak modelowania; brak standardowego podejścia do oceny opłacalności	Immunoterapia BCG wydłuża okres wolny od nawrotu choroby, wiąże się z ICER równym 3 900 USD za 5 lat wolnych od nawrotu	Dotyczy warunków innych niż polskie (schematy stosowane w Japonii) Nie uwzględnia punktów końcowych wymaganych w Polsce

5.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

6. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak źródeł informacji dotyczących analizowanej populacji chorych w zakresie kosztów opieki w Polsce (uwzględniono opinie ekspertów oraz założenia innych analiz ekonomicznych) i wag użyteczności (uwzględniono wyniki badania [88] oparte na wagach użyteczności innych jednostek chorobowych lub opiniach ekspertów).

Niektóre komparatory adekwatne w warunkach polskich (brak interwencji, tylko indukcja w ramach immunoterapii BCG) stanowią postępowanie niezgodne z wytycznymi praktyki klinicznej [109]. Immunoterapia BCG stanowi aktualnie standard terapeutyczny postępowania z pacjentami z analizowanej populacji. Skutkiem czego, brakuje w pełni wiarygodnych informacji dotyczących przewagi klinicznej immunoterapii BCG nad tymi komparatorami (optymalnie długoterminowych badań klinicznych o wysokiej jakości). W opracowaniu uwzględniono wyniki meta-analiz dostępnych badań klinicznych. Do ograniczeń tych badań należą: niska jakość raportowania wyników (np. badania sprzed kilkunastu – kilkudziesięciu lat), niska liczebność grup i krótki okres obserwacji.

Ograniczeniem wynikającym z w/w aspektu jest również zastosowane podejście analityczne – przy braku dokładnych informacji dotyczących wyników zdrowotnych grup chorych po wystąpieniu modelowanych stanów klinicznych, w analizie przyjęto uproszczony model przejść między stanami wykorzystując zagregowane informacje na temat prawdopodobieństw przejść między stanami z różnych źródeł.

Pozostałe ograniczenia wynikające z przyjętych założeń nie miały istotnego wpływu w wnioski, zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu leczniczego BCG-medac® w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego. Oceniono zasadność wpisania wnioskowanej technologii do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego nabywanie wnioskowanej technologii przez świadczeniobiorcę w aptece (zmiana sposobu finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii z aktualnego, polegającego na zakupie przez świadczeniodawcę i rozliczeniu w ramach świadczenia grupy Z107 Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) „*Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG*”, 5.31.00.0000107 [46]).

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 6.

Przeprowadzona analiza pozwoliła wykazać, że stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość immunoterapii BCG w ramach świadczeń AOS kontraktowanych z NFZ. Wydaje się, że z uwagi na nieopłacalność realizacji tego świadczenia, część ośrodków medycznych rezygnuje z immunoterapii BCG lub przeprowadza ją w schemacie niezapewniającym optymalnych wyników zdrowotnych (por. rozdział 2.3.).

W chwili obecnej, wyniki zdrowotne chorych na raka pęcherza z Polski są jedne z najgorszych w Europie [101], [103]. Udostępnienie produktu leczniczego BCG-medac® pacjentom z analizowanej populacji może istotnie poprawić wyniki zdrowotne wśród chorych, którzy aktualnie nie korzystają ze świadczenia AOS lub korzystają z niego w ograniczonym zakresie. Spowoduje to poprawę wskaźników epidemiologicznych dla tej choroby w Polsce.

Sugerowany przez wnioskodawcę sposób refundacji pozwala zdjąć ze świadczeniodawcy odpowiedzialność finansową za zakup szczepionki BCG. Wprowadzenie procedury medycznej umożliwiającej podawanie dopęcherzowe szczepionki BCG, pozwoli dodatkowo, w obrębie takiego samego kontraktu z NFZ, przeprowadzić immunoterapię BCG u kilkakrotnie większej liczby pacjentów.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia), uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomiczne aspekty dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 39. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Decyzja	Wpisanie wnioskowanej technologii do części A1 Wykazu
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> wnioskowana technologia wpływa na poprawę zdrowia pacjentów z analizowanej populacji; [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] wnioskowaną technologię cechuje oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41]; spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego;
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> [redacted] [redacted] aktualnie brak świadczenia medycznego AOS umożliwiającego rozliczenie podawania dopęcherzowego szczepionki BCG zakupionej w aptece;
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> poprawa wyników zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji; brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi; brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach; finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych; zapewnienie równego dostępu do świadczeń gwarantowanych; zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego produktu leczniczego, bez ograniczeń związanych z wysokością kontraktu z NFZ
Zagrożenia	nie zidentyfikowano

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: styczeń 2017).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; *Dz.U.* 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. *Dz. U.* Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: styczeń 2017).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. M.P.2016.1030.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (*Dz. Urz. Min. Zdr.* z 2016 r. poz. 133).
- [38] Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2001 Aug;88(3):209-16.
- [39] Zhu S, Tang Y, Li K, Shang Z, Jiang N, Nian X, Sun L, Niu Y. Optimal schedule of bacillus calmette-guerin for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of comparative studies. *BMC Cancer*. 2013 Jul 5;13:332. doi:10.1186/1471-2407-13-332.
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2017 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2017 roku.

- [42] Komunikat DGL z 21-12-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do września 2016 r.
- [43] Komunikat DGL z 21.06.2016 r. Errata informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2016 r..
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: styczeń 2017).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2017 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (styczeń 2017).
- [46] Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [48] Katalog diagnostycznych pakietów onkologicznych. Załącznik nr 5c do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [49] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [50] Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załączniki nr 1 do zarządzenia nr 75/2016/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [51] Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załączniki nr 1 do zarządzenia nr 91/2016/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [52] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 1/2017/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [53] Katalog produktów do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ www.nfz.gov.pl
- [54] Katalog produktów odrębnych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ www.nfz.gov.pl
- [55] Charakterystyka JGP. Załącznik nr7 do zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ www.nfz.gov.pl
- [56] Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, Vespasiani G. Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol.* 2003 Sep;170(3):777-82.
- [57] Rintala E, Jauhiainen K, Alftan O, Hansson E, Juusela H, Kanerva K, Korhonen H, Permi J, Sotarauta M, Vaalasti T, et al. Intravesical chemotherapy (mitomycin C) versus immunotherapy (bacillus Calmette-Guérin) in superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1991;20(1):19-25.
- [58] Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol.* 1999 Apr;161(4):1124-7.
- [59] Lundholm C, Norlén BJ, Ekman P, Jahnson S, Lagerkvist M, Lindeborg T, Olsson JL, Tveter K, Wijkstrom H, Westberg R, Malmström PU. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol.* 1996 Aug;156(2 Pt 1):372-6.
- [60] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic

- evaluation. Health Technol Assess 2015;19(7).
http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [64] Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, Chantada V, Camacho JE, Piñeiro LM, Rodríguez RH, Isorna S, Blas M, Martínez-Piñeiro JA, Madero R; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*. 2007 Nov;52(5):1398-406.
- [65] Lamm DL, Blumenstein BA, David Crawford E, Crissman JD, Lowe BA, Smith JA Jr, Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sagalowsky AI, Messing EM, Loehrer P, Barton Grossman H. Randomized intergroup comparison of bacillus calmette-guerin immunotherapy and mitomycin C chemotherapy prophylaxis in superficial transitional cell carcinoma of the bladder a southwest oncology group study. *Urol Oncol*. 1995 May-Jun;1(3):119-26.
- [66] Charakterystyka produktu leczniczego BCG-medac.
- [67] Ankieta uzyskana od eksperta w ramach wstępnego badania kwestionariuszowego. Data on file.
- [68] Ankiety uzyskane od 4 ekspertów w ramach zasadniczego badania kwestionariuszowego. Data on file.
- [69] Gruenwald IE, Stein A, Rashcovitsky R, Shifroni G, Lurie A. A 12 versus 6-week course of bacillus Calmette-Guerin prophylaxis for the treatment of high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 1997 Feb;157(2):487-91.
- [70] Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, Kakizoe T, Koiso K. Bacillus Calmette-Guérin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. *Cancer*. 1995 Jan 15;75(2):552-9.
- [71] Hinotsu S, Akaza H, Naito S, Ozono S, Sumiyoshi Y, Noguchi S, Yamaguchi A, Nagamori S, Terai A, Nasu Y, Kume H, Tomita Y, Tanaka Y, Samma S, Uemura H, Koga H, Tsushima T. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guérin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2011 Jul;108(2):187-95.
- [72] Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP, Haaff EO, Dresner SM, Catalona WJ. Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. *J Urol*. 1987 Aug;138(2):295-8.
- [73] Martínez-Piñeiro L, Portillo JA, Fernández JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL, Solsona E, Unda M, Beardo P, Rodríguez-Molina J, Chantada V, Palou J, Muntañola P, Alonso Dorrego JM, Pérez-García FJ, Silva JM, Chesa N, Montesinos M, Ojea A, Madero R, Martínez-Piñeiro JA. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):256-62.
- [74] Badalament RA, Herr HW, Wong GY, Gnecco C, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, Fair WR, Oettgen HF. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1987 Mar;5(3):441-9.
- [75] Koga H, Ozono S, Tsushima T, Tomita K, Horiguchi Y, Usami M, Hirao Y, Akaza H, Naito S; BCG Tokyo Strain Study Group.. Maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation for Ta, T1 cancer and carcinoma in situ of the bladder: randomized controlled trial by the BCG Tokyo Strain Study Group. *Int J Urol*. 2010 Sep;17(9):759-66.
- [76] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma

- in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1124-9.
- [77] Palou J, Laguna P, Millán-Rodríguez F, Hall RR, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodríguez J. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol.* 2001 May;165(5):1488-91.
- [78] Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rübber H. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *Participating Clinics. J Urol.* 1996 Sep;156(3):962-6.
- [79] Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol.* 1985 Jul;134(1):40-7.
- [80] Pagano F, Bassi P, Milani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garbeglio A. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol.* 1991 Jul;146(1):32-5.
- [81] Pinsky CM, Camacho FJ, Kerr D, Geller NL, Klein FA, Herr HA, Whitmore WF Jr, Oettgen HF. Intravesical administration of bacillus Calmette-Guérin in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder: report of a prospective, randomized trial. *Cancer Treat Rep.* 1985 Jan;69(1):47-53.
- [82] Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, Sogani PC, Fair WR, Whitmore WF Jr, Oettgen HF. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 1995 Jun;13(6):1404-8.
- [83] Melekos MD. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin prophylactic treatment for superficial bladder tumors: results of a controlled prospective study. *Urol Int.* 1990;45(3):137-41.
- [84] Yamamoto T, Hagiwara M, Nakazono M, Yamamoto H. [Intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of superficial bladder cancer. Prospective randomized study for prophylactic effect]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1990 Jul;81(7):997-1001. Japanese.
- [85] D'Ancona CA, Netto Júnior NR, Claro JA, Ikari O. Oral or intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis in bladder carcinoma. *J Urol.* 1991 Mar;145(3):498-501.
- [86] Ibrahim EH, Ghoneim MA, Nigam V, Brailovsky C, Elhilali MM. Prophylactic maltose tetrapalmitate and bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of recurrent superficial bladder tumors: preliminary report. *J Urol.* 1988 Sep;140(3):498-500.
- [87] Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, Fokaefs E, Paranychianakis G, Dauaher H. Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J Urol.* 1993 Apr;149(4):744-8.
- [88] Kulkarni GS, Finelli A, Fleshner NE, Jewett MAS, Lopushinsky SR, et al. (2007) Optimal management of high-risk T1G3 bladder cancer: A decision analysis. *PLoS Med* 4(9): e284. doi:10.1371/journal.pmed.0040284
- [89] Kulkarni GS, Alibhai SM, Finelli A, Fleshner NE, Jewett MA, Lopushinsky SR, Bayoumi AM. Cost-effectiveness analysis of immediate radical cystectomy versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for high-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer. *Cancer.* 2009 Dec 1;115(23):5450-9. doi: 10.1002/cncr.24634.
- [90] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTM-OT-4351-10/2015 dla produktu Hexvix. 15 maja 2015 roku. www.aotmit.gov.pl
- [91] Schmidt S, Francés A, Lorente Garin JA, Juanpere N, Lloreta Trull J, Bonfill X, Martínez-Zapata MJ, Morales Suarez-Varela M, de la Cruz J, Emparanza JI, Sánchez MJ, Zamora J, Pijoan JI, Alonso J, Ferrer M. Quality of life in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: one-year results of a multicentre prospective cohort study. *Urol Oncol.* 2015 Jan;33(1):19.e7-15.
- [92] Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Matsui Y, Terai A, Arai Y. Impact of superficial bladder cancer and transurethral resection on general health-related quality of life: an SF-36 survey. *Urology.* 2005 Feb;65(2):290-4.
- [93] Matsuda T, Aptel I, Exbrayat C, Grosclaude P. Determinants of quality of life of bladder cancer survivors five years after treatment in France. *Int J Urol.* 2003 Aug;10(8):423-9.

- [94] Sapre N., Wooten A., Siddons H., Costello A.J., Hovens C.M., Corcoran N.M., Anderson P. Tumour recurrence and intravesical BCG significantly impact upon health related quality of life in patients undergoing conservative management for superficial bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2013;12:e704
- [95] Al Hussein Al Awamlh B, Lee R, Chughtai B, Donat SM, Sandhu JS, Herr HW. A cost-effectiveness analysis of management of low-risk non-muscle-invasive bladder cancer using office-based fulguration. *Urology*. 2015 Feb;85(2):381-6.
- [96] Green DA, Rink M, Cha EK, Xylinas E, Chughtai B, Scherr DS, Shariat SF, Lee RK. Cost-effective treatment of low-risk carcinoma not invading bladder muscle. *BJU Int*. 2013 Mar;111(3 Pt B):E78-84.
- [97] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015 Feb 27;125(1-2):18-26
- [98] Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009 Aug;56(2):247-56. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038.
- [99] Portal Statystyka JGP. Dane z 2015 roku. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>.
- [100] von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3068-77.
- [101] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262.
- [102] Sławomir Poletajew, Aleksandra Majek, Piotr Magusiak, Katarzyna Śledzikowska, Bartosz Dybowski, Piotr Radziszewski. Availability and patterns of intravesical BCG instillations – Polish national analysis. Manuskrypt wysłany do redakcji. Data on file.
- [103] Poletajew S, Biernacki R, Buraczynski P, Chojnacki J, Czarniecki S, Gajewska D, Pohaba T, Sondka J, Skrzypczyk M, Suchojad T, Wojtkowiak D, Zaforemski B, Zapala L, Zemla A, Radziszewski P. Stage of bladder cancer in Central Europe - Polish perspective. *Neoplasma*. 2016;63(4):642-7.
- [104] Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia dzień/miesiąc/rok.
- [105] Poletajew S, Braticevici B, Brisuda A, Cauni V, Grygorenko V, Lesnyak MZ, Lisiński J, Persu C, Renk K, Radziszewski P. Timing of radical cystectomy in Central Europe - multicenter study on factors influencing the time from diagnosis to radical treatment of bladder cancer patients. *Cent European J Urol*. 2015;68(1):9-14.
- [106] Poletajew S, Lisiński J, Moskal K, Ornat J, Renk K, Szlaga M, Tworkiewicz J, Wojtkowiak D, Wołyniec P, Woźniak K, Zapala Ł, Radziszewski P. The time from diagnosis of bladder cancer to radical cystectomy in Polish urological centres - results of CysTiming Poland study. *Cent European J Urol*. 2014;67(4):329-32.
- [107] Grzególkowski P, Kaczmarek K, Lemiński A, Soczawa M, Golab A, Słojewski M. Assessment of the infiltrative character of bladder cancer at the time of transurethral resection: a single center study. *Cent European J Urol*. doi: 10.5173/cej.2016.768 [Epub ahead of print]
- [108] Dybowski B, Ossoliński K, Ossolińska A, Peller M, Bres-Niewada E, Radziszewski P. Impact of stage and comorbidities on five-year survival after radical cystectomy in Poland: single centre experience. *Cent European J Urol*. 2015; 68: 278-283.
- [109] EAU. Non-muscle-invasive Bladder Cancer 2016. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer>

- [110] Borkowska EM, Jędrzejczyk A, Marks P, Catto JW, Kałużewski B. EORTC risk tables - their usefulness in the assessment of recurrence and progression risk in non-muscle-invasive bladder cancer in Polish patients. *Cent European J Urol.* 2013;66(1):14-20.
- [111] Skrzypczyk M, Grothuss G, Dobruch J. Rak pęcherza moczowego w Polsce. *Postępy Nauk Medycznych.* 2012; (4):311–319.
- [112] dr n. med. Anna Koper. Stanowisko Konsultanta krajowego ds. pielęgniarstwa onkologicznego w sprawie bezpieczeństwa przygotowywania i podawania produktów leczniczych zawierających BCG. Dane uzyskane od Zamawiającego.
- [113] Charakterystyka produktu leczniczego Onko BCG. <http://chpl.com.pl/>
- [114] GUS. Trawnie życia w 2015 r.. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html>
- [115] Bachir BG, Dragomir A, Aprikian AG, Tanguay S, Fairey A, Kulkarni GS, Breau RH, Black PC, Kassouf W. Contemporary cost-effectiveness analysis comparing sequential bacillus Calmette-Guerin and electromotive mitomycin versus bacillus Calmette-Guerin alone for patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2014 Aug 15;120(16):2424-31.
- [116] Uchida A, Yonou H, Hayashi E, Iha K, Oda M, Miyazato M, Oshiro Y, Hokama S, Sugaya K, Ogawa Y. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: cost-effectiveness analysis. *Urology.* 2007 Feb;69(2):275-9.
- [117] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2017 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	12
Tabela 2. Uwzględniona w ramach analizy podstawowej liczba podań szczepionek BCG w analizowanym wskazaniu.....	14
Tabela 3. Dyskontynuacja immunoterapii BCG niezależnie od powodu.	15
Tabela 4. Struktura istniejącej praktyki klinicznej na podstawie wyników badania ankietowego [68] (szczegóły w arkuszu „Model BIA”).	17
Tabela 5. Istniejąca praktyka kliniczna wśród chorych z analizowanej populacji.	18
Tabela 6. Struktura grup ryzyka [109].	19
Tabela 7. Uwzględnione charakterystyki pacjentów.....	20
Tabela 8. Parametry bazowych modeli parametrycznych.	30
Tabela 9. Struktura postępowania z pacjentem w przypadku nawrotu lub progresji choroby.	34
Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu prawdopodobieństwa zgonu w zależności od stanu klinicznego [88].	35
Tabela 11. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski, w zależności od wieku i płci [114].	36
Tabela 12. Uwzględnione w opracowaniu parametry określające dodatkowy efekt kliniczny immunoterapii BCG względem uwzględnionych komparatorów. Szczegóły w tekście.	41
Tabela 13. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.	44
Tabela 14. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 02.01.2017).	46
Tabela 15. Informacje wykorzystane przy ocenie uwzględnionych w opracowaniu wag użyteczności [88].	52
Tabela 16. Zmiana wag użyteczności uwzględniona w opracowaniu – na podstawie [88].	53
Tabela 17. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski [97].	53
Tabela 18. Uwzględnione w opracowaniu koszty świadczeń.....	55
Tabela 19. Koszt jednostkowy leków.....	56
Tabela 20. Kalkulacja kosztu jednostkowego wnioskowanej technologii.	56
Tabela 21. Koszty jednostkowe uwzględnione w opracowaniu – opieka nad pacjentem z analizowanej populacji i postępowanie w przypadku nawrotu lub progresji choroby.	58
Tabela 22. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	60
Tabela 23. Parametry analizy podstawowej.	62
Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej: analiza minimalizacji kosztów.	66
Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej: analiza kosztów-efektywności dla porównania z brakiem interwencji.	67
Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej: analiza kosztów-efektywności dla porównania z samą indukcją BCG.....	68
Tabela 27. Wyniki DSA: analiza minimalizacji kosztów, część 1.	70
Tabela 28. Wyniki DSA: analiza minimalizacji kosztów, część 2.	70
Tabela 29. Wyniki DSA: analiza kosztów-efektywności dla porównania z brakiem interwencji – część 1.....	72
Tabela 30. Wyniki DSA: analiza kosztów-efektywności dla porównania z samą indukcją w ramach AOS Z107.	74
Tabela 31. Prawdopodobieństwa opłacalności wnioskowanej technologii określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.....	78
Tabela 32. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości: porównanie z brakiem interwencji; perspektywa płatnika publicznego.	83
Tabela 33. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości: porównanie z brakiem interwencji; perspektywa wspólna.	83
Tabela 34. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości: porównanie z samą indukcją w Z107; perspektywa płatnika publicznego.	83

Tabela 35. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości: porównanie z samą indukcją w Z107; perspektywa wspólna.	84
Tabela 36. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	88
Tabela 37. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 25.01.2017).	89
Tabela 38. Opis badań ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.....	93
Tabela 39. Analiza SWOT.....	96
Tabela 40. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	109

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Uproszczona struktura modelu Markowa.....	27
Rysunek 2. Przeżycie wolne od nawrotu.....	31
Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji.....	31
Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	50
Rysunek 5. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności: porównanie z brakiem interwencji; perspektywa płatnika publicznego.....	78
Rysunek 6. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności: porównanie z brakiem interwencji; perspektywa wspólna.....	79
Rysunek 7. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności: porównanie z samą indukcją w Z107; perspektywa płatnika publicznego.....	79
Rysunek 8. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności: porównanie z samą indukcją w Z107; perspektywa wspólna.....	80
Rysunek 9. Wyniki PSA: porównanie z brakiem interwencji; perspektywa płatnika publicznego.....	80
Rysunek 10. Wyniki PSA: porównanie z brakiem interwencji; perspektywa wspólna.....	81
Rysunek 11. Wyniki PSA: porównanie z samą indukcją w Z107; perspektywa płatnika publicznego.....	81
Rysunek 12. Wyniki PSA: porównanie z samą indukcją w Z107; perspektywa wspólna.....	82
Rysunek 13. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	92

12. ANEKS

12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 5 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji).

W ramach pierwszej części, ankietę wysłano do jednego eksperta w celu identyfikacji podstawowych aspektów związanych z immunoterapią BCG w warunkach polskich. Drugą część, zasadniczą, przeprowadzono przy udziale 4 ekspertów klinicznych.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu.

Wykorzystane ankiety, informacje na temat respondentów oraz odpowiedzi ankietowanych ekspertów zostały dołączone do bibliografii – pozycje [67], [68].

12.2. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 40. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Data odcięcia 17 sty 2017 roku
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 sty 2017)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.6.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 3.6.2. i 5.2.	Ostatnie aktualizacje sty 2017
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdział 5.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabele 24., 25., 26.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?	TAK	Tabele 24., 25., 26.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną	TAK	Tabele 24., 25., 26.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
	technologią?			
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Tabele 24., 25., 26.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Tabele 24., 25., 26.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – tabela 23.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.10.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3? 	TAK	Tabele 24., 25., 26.; Rozdziały: 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> 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, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabele 24., 25., 26.; Rozdziały: 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	Nie dotyczy	Rozdział 4.1.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> • Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> • Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> • Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 3.6.2.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> • określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
	pkt 5?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA” i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA” i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA” i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA” i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
	wspomnianego instrumentu?			
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabele 35. i 36.	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabele 13. i 14.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? 	TAK	Rysunek 4.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 17.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 3.6.2.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 5.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny	TAK	Rozdział 3.6.2.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
	jakości tych badań i ekstrakcji wyników?			
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 5.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<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? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.1.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2. i 2.3.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.5., 3.4. i 3.6.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano	TAK	Rozdział 3.3.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
	w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?			
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.7.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 3.6.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.6.2.	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.9.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 6.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	-	-
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.5. i 3.9.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych,	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
	wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?			
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.6.2.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.6.2.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5, 3.6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Str. 86.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 5.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności	TAK	Rozdziały 2.5.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
	praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.5.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.6.1.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.7.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.9.; szczegóły w rozdz. 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.1.; ref. [67], [68]	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11.	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną	TAK	Rozdziały 2.2.-	Szczegóły w modelu

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
W.AOTM	analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?		2.4. i 3.5.-3.7.; podsumowanie w Rozdział 3.10.	dołączonego do opracowania
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 6., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 6.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 6.	-

ⁱ fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTM; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTM z 2016 roku;

ⁱⁱ numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia