



---

**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Wersja 1.2

Kraków, maj 2019

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way Hemel Hempstead HP2 4TZ Wielka Brytania	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE .....	10
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	13
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	16
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	17
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	17
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	18
3.3. HORYZONT CZASOWY .....	19
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	20
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	22
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	34
3.7. DYSKONTOWANIE .....	43
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	44
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	49
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	54
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	54
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	56
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	62
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	63
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	63
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	63
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	64
7. DYSKUSJA .....	64
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	65
9. BIBLIOGRAFIA .....	68
10. SPIS TABEL .....	73
11. SPIS RYSUNKÓW .....	74
12. ANEKS.....	75
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	75
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	80
12.3. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO .....	89
12.4. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	90
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	98



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ACER, CER	ang. <i>(Average) Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny, średni współczynnik kosztów-efektywności
AOTMI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; deterministyczna analiza wrażliwości
EFS	ang. <i>Event-free Survival</i> ; Przeżycie wolne od zdarzeń
FL	ang. <i>First-Line patient population</i> ; Populacja pacjentów stosująca wnioskowaną technologię w pierwszej linii*
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
LCI / UCI	ang. <i>Lower / Upper Confidence Interval</i> ; Dolna / Górna granica przedziału ufności
MAIC	ang. <i>Matched Adjusted Indirect Comparison</i> ; Adiustowane porównanie pośrednie poprzez dopasowanie charakterystyk
NBL	ang. <i>Neuroblastoma</i> ; nerwiak zarodkowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość
R/R	ang. <i>Relapsed or Refractory patient population</i> ; Populacja pacjentów z z nawrotowym lub opornym na leczenie NBL
SoC	ang. <i>Standard-of-Care</i> Opieka standardowa (tutaj: stosowanie kwasu 13-cis-retinowego, leczenia wspomagającego i procedur diagnostycznych)

\* pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu/progresji choroby, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych.





Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



## 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 stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego.

### 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 nerwiakiem zarodkowym (ang. *neuroblastoma, NBL*) w wieku co najmniej 12 miesięcy życia i spełniający pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego [40]. Uwzględniono dwie grupy: i) pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu/progresji nerwiaka zarodkowego, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych (grupa leczona w pierwszej linii, ang. *First-Line, FL*); oraz ii) pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez (ang. *Relapsed or Refractory, R/R*) (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w skojarzeniu z kwasem kwas 13-cis-retinowym i/lub interleukiną-2 (Qarziba® + opieka standardowa, ang. *Standard-of-Care, SoC*) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opieki standardowej bez immunoterapii (tylko SoC) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od nawrotu i/lub progresji choroby (ang. *Event-Free Survival, EFS*), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival, OS*) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

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). Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame.

W przypadku rozważanego problemu decyzyjnego optymalną perspektywą ekonomiczną była by społeczna, ponieważ wiadomo, że analizowana choroba ma duży wpływ emocjonalny na rodziców, którzy również muszą poświęcić czas wolny i czas pracy na opiekę nad chorym dzieckiem. Jednak brakuje ilościowych informacji, które mogłyby zostać wykorzystane w modelu ekonomicznym. Tym samym wyniki analizy prawdopodobnie nie odzwierciedlają rzeczywistej wartości wnioskowanej technologii.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41].

Pomimo niepewności danych klinicznych wynikających z charakteru ocenianej jednostki chorobowej, model ekonomiczny dla populacji wysokiego ryzyka opiera się na korzystnych wynikach badania APN311-302 w populacji wysokiego ryzyka i wynikach badania APN311-202 dla populacji R/R.

Badanie APN311-202 zostało wybrane jako bardziej odpowiednie źródło danych dla przypadku populacji R/R, ponieważ dane w badaniu APN311-303 zostały zebrane retrospektywnie, a zatem wielkość próby i moc badania nie została określona przed rozpoczęciem badania. Ponadto, badanie APN311-303 nie cechowało się predefiniowanym protokołem leczenia, predefiniowanymi punktami końcowymi, standaryzacją gromadzenia danych i było badaniem jednoosobkowym. Wszystkie te elementy ograniczają możliwość wykorzystania wyników badania APN311-303, tym samym zwiększając wartość dowodów naukowych uzyskanych w badaniu APN311-202.

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, tablice trwania życia osoby z populacji generalnej Polski, wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski, masa i powierzchnia ciała osób z populacji generalnej Polski, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki dodatkowej i leczenia progresji/nawrotu choroby). Wykorzystano model skorygowany w oparciu o wyniki oceny ekspertów przedstawionej w [108] i rozbudowany o MAIC sugerowane przez ekspertów z Wielkiej Brytanii.

W ramach analizy zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z prognozą wynoszącą 139 953 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2014 – 2016).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (1000 powtórzeń) umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

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

## WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że dodanie produktu leczniczego Qarziba® do opieki medycznej pacjentów z nerwiakiem zarodkowym jest:

[REDACTED]



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



[Redacted text block]

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Qarziba® jest związane [Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej. Zmianę wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku realizacji 29% scenariuszy dla populacji pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w pierwszej linii (FL) oraz 18% scenariuszy dla populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nowotworem (R/R).

Najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICER) zaobserwowano w przypadku zmiany wysokości stóp dyskontowych, założeń określających efekty kliniczne porównywanych interwencji pod postacią przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą i przeżycia całkowitego oraz parametrów wpływających na zużycie wnioskowanej technologii (powierzchnia ciała, uwzględnienie kosztu niewykorzystanej części fiołki).

[Redacted text block]

Za finansowaniem produktu leczniczego Qarziba® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne. W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii wyłącznie w ramach badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę. Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji; chorzy z analizowanej grupy będą mogli korzystać z opcji terapeutycznej przedłużającej życie względem historycznej kontroli (przedłużenie przeżycia całkowitego z szacunkowym NNT na poziomie 7 [40]), przy braku alternatywy terapeutycznej.



## 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 stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez.

## 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 nerwiakiem zarodkowym (ang. *neuroblastoma*, NBL) w wieku co najmniej 12 miesięcy życia i spełniający pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego [40]. Uwzględniono dwie grupy: i) pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu/progresji nerwiaka zarodkowego, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych (grupa leczona w pierwszej linii, ang. *First-Line*, FL); oraz ii) pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez (ang. *Relapsed or Refractory*, R/R) (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w kojarzeniu z kwasem kwas 13-cis-retinowym i/lub interleukiną-2 (Qarziba® + opieka standardowa, ang. *Standard-of-Care*, SoC) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opieki standardowej bez immunoterapii (tylko SoC) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od nawrotu i/lub progresji choroby (ang. *Event-Free Survival*, EFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O),

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma EUSA Pharma wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Qarziba® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej, gdyż rozważana decyzja sprowadza się do objęcia refundacją kosztu stosowania leku sierocego niemającego żadnego odpowiednika i alternatywy terapeutycznej. Na tej podstawie refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [110].

## 2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie dinutuksymabu beta w połączeniu z kwasem cis-12-retinowym, z lub bez IL-2 w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji.

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem stosowanym w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie dinutuksymabu beta podczas pięciu 35-dniowych cykli, z których w każdym podawane jest 100 mg dinutuksymabu beta na każdy m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

Każde opakowanie ocenianego produktu zawiera 20 mg substancji czynnej. W opracowaniu uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej zużywanej w leczeniu pacjenta, bez kosztu niewykorzystanej części fiołki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych. Pominięcie kosztu niewykorzystanej części fiołki sprawia, że wyniki niniejszej analizy nie zależą od schematu podawania wnioskowanej technologii. Niemniej jednak, zgodnie z opinią eksperta klinicznego [71], założeniami modelu oryginalnego [108] oraz informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, w opracowaniu uwzględniono podawanie wnioskowanej technologii podczas ciągłej infuzji przez pierwszych 10 dni każdego cyklu (łącznie 240 godzin) w dawce dobowej wynoszącej 10 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono bardziej intensywny schemat podawania (5 dni w dawce 20 mg/m<sup>2</sup>) oraz koszt niewykorzystanej części fiołki.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie kwasu 13-cis-retinowego (Isoderm® 10MG) w dawce dobowej 160 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała przez 14 dni 35-dniowego cyklu oraz stosowanie IL-2 (Proleukin® 18 mln IU) w dawce 6 mln IU/m<sup>2</sup> pow. ciała przez 10 dni 35-dniowego cyklu wśród niektórych pacjentów z analizowanej populacji.

Zgodnie z zapisami aktualnej wersji Charakterystyki produktu leczniczego Qarziba® [57] wnioskowana technologia powinna być podawana z IL-2 u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie chorobą w wywiadzie oraz u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie po terapii pierwszej linii.

Niemniej jednak zgodnie z opinią eksperta klinicznego [71], założeniami modelu oryginalnego [108] oraz informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, w opracowaniu pominięto stosowanie IL-2 wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka przyjmujących wnioskowaną technologię w pierwszej linii leczenia (tj. leczeniu podtrzymującym, po chemioterapii indukcyjnej z przynajmniej częściową odpowiedzią, terapii mieloablacyjnej oraz po przeszczepieniu komórek macierzystych [40]).

Powyższe związane jest z aktualnymi wynikami prowadzonych badań klinicznych [41] świadczących, że dodanie IL-2 do terapii w/w pacjentów nie wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu klinicznego. W analizie wrażliwości uwzględniono odsetek wykorzystania IL-2 wśród w/w pacjentów na poziomie: 41% (odsetek pacjentów włączonych do badania APN311-302 [HR-NBL-1 / SIOPEN] kwalifikujących się do przyjmowania IL-2 zgodnie z zapisami aktualnej wersji Charakterystyki produktu leczniczego Qarziba® [57]); 51% (odsetek pacjentów włączonych do badania APN311-302 [HR-NBL-1 / SIOPEN] stosujących IL-2 zgodnie z wynikami procedury randomizacji) oraz 100% (maksymalny odsetek).

W analizie podstawowej uwzględniono stosowanie IL-2 wśród wszystkich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym.



Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samego kwasu 13-cis-retinowego (bez dinutuksymabu beta i IL-2), niezależnie od grupy chorych.

Uwzględniono stosowanie komparatora przez 6 cykli, zgodnie z warunkami badań klinicznych wykorzystanych do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tego schematu leczenia, tj. wśród:

- pacjentów włączonych do badania APN311-302, którzy nie otrzymali jeszcze immunoterapii w toku badania (historyczna grupa R1);
- pacjentów wyodrębnionych z badania Garaventa i wsp., 2009 [64];
- pacjentów włączonych do grupy kontrolnej badania Yu i wsp., 2010 [63].

Wszystkie w/w źródła danych przedstawiono i szczegółowo opisano w Analizie klinicznej [41].

Zgodnie z opinią eksperta klinicznej [71], Charakterystyką produktu leczniczego [57] oraz założeniami modelu oryginalnego [108] wśród pacjentów stosujących w/w interwencje uwzględniono dodatkowo podawanie: leków przeciwbólowych (morfina, nieopiodowe leki), gabapentyny, leków przeciwhistaminowych oraz Hepa-Mertz® lub Essentiale Forte®.

Wskazane powyżej leki uwzględniono tylko w grupie wnioskowanej technologii.

W dalszej części opracowania przedstawione powyżej porównanie (uwzględniające wszystkie w/w procedury medyczne) opisywane jest jako Qarziba® + SoC vs. SoC.

W chwili obecnej wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji z Polski w ramach badań klinicznych. Wśród pacjentów niemających dostępu do immunoterapii w ramach badań klinicznych prowadzonych w Polsce wnioskowane jest udostępnienie leku Qarziba® w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (por. m.in. zlecenie 42/2018 na <http://bipold.aotm.gov.pl>), lek udostępniany jest pacjentom z Polski w ramach badań klinicznych lub systemu opieki medycznej w innych krajach lub podejmowane są próby wdrożenia innego sposobu finansowania leku [71].

Tym samym wybór monoterapii kwasem 13-cis-retinowym jako komparatora dla wnioskowanej technologii nie odzwierciedla praktyki klinicznej, gdyż stosowanie dinutuksymabu beta jest obecnie standardem terapeutycznym w Polsce i na świecie.

Niemniej jednak, z uwagi na historyczny charakter stosowania samego kwasu 13-cis-retinowego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka (por. m.in. [63], [64], [82], [106], [108]), schemat ten zostałby uznany za komparator.

W praktyce klinicznej brak finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii oznaczać będzie brak możliwości stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp.z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

### 2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmuje leczenie nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych, a także u pacjentów z nawrotowym (po stabilizacji z uwzględnieniem innych metod) lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez [57]. Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [110].

Z uwagi na charakter uwzględnionych danych klinicznych rozpatrujących osobno pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w ramach leczenia pierwszej linii (badania APN311-302) oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym (badania APN311-202) [40] w opracowaniu uwzględniono dwie grupy chorych:

- pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych (grupa leczona w pierwszej linii, ang. *First-Line*, FL); oraz
- pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez (ang. *Relapsed or Refractory*, R/R).

Wejściową charakterystykę pacjentów z w/w grup określono na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badań APN311-302 i APN311-202 [41] (dane dostarczone z modelem oryginalnym zaadaptowanym do warunków polskich) oraz informacji uzyskanych od eksperta klinicznego [71].



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



W/w charakterystyki pacjentów uwzględniono przy ocenie zużycia porównywanych interwencji. W kolejnych cyklach modelu Markowa uwzględniono starzenie obserwowanej kohorty a wraz z nim wzrost powierzchni i masy ciała. Zmianę wysokości powierzchni i masy ciała pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie zależnych od wieku i płci zmian tych wartości w populacji ogólnej Polski. Wykorzystano w tym celu informacje na temat zależnych od wieku i płci masy ciała i wzrostu osób z populacji Polski w wieku do 15 roku życia [55] oraz danych dotyczących masy ciała dorosłych osób z Polski [56] (por. informacje w arkuszu „PL data” modelu dołączonego do opracowania). Założono, że przyrost masy ciała i powierzchni ciała w kolejnych latach życia pacjentów z analizowanej populacji będzie taki sam jak osób z populacji generalnej Polski. Zmiany masy ciała i powierzchni ciała zostały wykorzystane przy ocenie zużycia wszystkich leków uwzględnionych w analizie.

Wykorzystano trzy metody oceny wysokości powierzchni ciała (formuły DuBois, Mosteller i Boyd). W analizie wykorzystano średnią z wyników wszystkich metod wśród chorych w wieku do 15. roku życia, wyniki metody Boyd’a wśród dorosłych chorych oraz wysokość powierzchni ciała w grupie 15-latków określoną na podstawie średniej z danych dla 14-latków i 18-latków (tabela poniżej).



Tabela 2. Powierzchnia i masa ciała osób z populacji generalnej Polski.

Wiek	Kobiety					Mężczyźni						
	Wzrost (cm)	Masa (kg)	Dubois	Mosteller	Boyd	Średnia	Wzrost (cm)	Masa (kg)	Dubois	Mosteller	Boyd	Średnia
0	69,0	7,1	0,36	0,37	0,39	0,37	70,0	7,4	0,37	0,38	0,40	0,38
1	84,0	11,4	0,50	0,52	0,54	0,52	85,0	11,7	0,51	0,53	0,55	0,53
2	94,0	13,3	0,58	0,59	0,60	0,59	95,0	14,4	0,61	0,62	0,63	0,62
3	103,0	16,4	0,68	0,68	0,69	0,69	103,0	16,9	0,69	0,70	0,71	0,70
4	109,0	18,1	0,74	0,74	0,74	0,74	109,0	19,2	0,76	0,76	0,77	0,76
5	116,0	21,0	0,82	0,82	0,82	0,82	116,0	21,3	0,83	0,83	0,83	0,83
6	122,0	23,3	0,89	0,89	0,88	0,89	123,0	25,4	0,93	0,93	0,93	0,93
7	128,0	26,5	0,97	0,97	0,96	0,97	128,0	27,6	0,99	0,99	0,99	0,99
8	133,0	29,9	1,06	1,05	1,04	1,05	133,0	30,5	1,06	1,06	1,06	1,06
9	137,0	32,8	1,12	1,12	1,11	1,12	139,0	35,1	1,17	1,16	1,16	1,16
10	144,0	37,8	1,23	1,23	1,22	1,23	144,0	37,3	1,23	1,22	1,21	1,22
11	150,0	40,6	1,31	1,30	1,28	1,30	149,0	42,0	1,32	1,32	1,31	1,32
12	153,0	44,1	1,38	1,37	1,36	1,37	155,0	47,8	1,44	1,43	1,43	1,44
13	159,0	49,5	1,49	1,48	1,47	1,48	162,0	53,5	1,56	1,55	1,54	1,55
14	163,0	53,2	1,56	1,55	1,54	1,55	166,0	56,8	1,63	1,62	1,61	1,62
15-18	-	55,5	-	-	1,58	1,58	-	66,5	-	-	1,79	1,79
18-30	-	57,8	-	-	1,63	1,63	-	76,1	-	-	1,96	1,96
31-40	-	64,2	-	-	1,75	1,75	-	79,7	-	-	2,02	2,02
41-50	-	65,5	-	-	1,77	1,77	-	83,1	-	-	2,07	2,07
51-60	-	69,8	-	-	1,85	1,85	-	80,5	-	-	2,03	2,03
61+	-	67,6	-	-	1,81	1,81	-	79,4	-	-	2,01	2,01

W opracowaniu przyjęto strukturę płci stałą w całym horyzoncie czasowym (wartość wpływająca wyłącznie na zmianę masy i powierzchni ciała pacjentów oraz ryzyko zgonu określone na podstawie tablic trwania życia Polaka w 2017 roku [49]).

#### **2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH**

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że pomiędzy porównywanymi interwencjami obecne są różnice w skuteczności klinicznej.

Na podstawie wyników przeprowadzonych analiz porównawczych opisanych na etapie Analizy klinicznej [41] ustalono, że pomimo braku randomizowanego prospektywnego badania klinicznego wskazującego na przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorem, stosowanie dinutuksymabu beta w analizowanych wskazaniach jest bardziej skuteczne od komparatora.

Co więcej, jedyne randomizowane badanie kliniczne dotyczące pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzone dla analogicznej technologii jak wnioskowana technologia (dinutuksymabu, produktu leczniczego Unituxin® obecnie niedostępnego w Europie) zostało przerwane wcześniej (przy dojrzałości danych na poziomie 63%) ze względu na wysoki efekt dinutuksymabu i nieetyczną kontynuację realizacji opieki zgodnej z protokołem badania wśród chorych stosujących placebo [63]. Również z powodów etycznych (podawania placebo chorym z grupy kontrolnej przy oczekiwanej istotnej korzyści klinicznej badanej technologii) nie zostało przeprowadzone badanie kontrolne dla wnioskowanej technologii.

Na tej podstawie w analizie ekonomicznej uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora.

Uwzględniono różnice w przeżyciu wolnym od zdarzeń związanych z chorobą oraz przeżyciu całkowitym określone na podstawie:

- wyników porównania pośredniego danych z badania APN311-302 [41] i danych grupy kontrolnej z badania Yu i wsp., 2010 [63], adiurowanego poprzez dopasowanie charakterystyk porównywanych grup pacjentów (ang. *Matched Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) – analiza podstawowa dla grupy pacjentów FL;
- wyników porównania pośredniego danych z badania APN311-302 i danych grupy historycznej R1 [41] – analiza wrażliwości dla grupy pacjentów FL;
- wyników porównania pośredniego danych z badania APN311-202 [41] i danych grupy pacjentów wyodrębnionych z badania Garaventa i wsp., 2009 [64] – analiza dla grupy pacjentów R/R.

Uwzględniono również ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych występujących wśród pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz komparator. Ryzyko występowania zdarzeń w grupie wnioskowanej technologii określono na podstawie informacji z Charakterystyki produktu leczniczego Qarziba® [57] (analiza podstawowa) lub wyników badania APN311-202 [41] (analiza wrażliwości). Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie komparatora określono na podstawie danych dotyczących grupy kontrolnej badania Yu i wsp., 2010 [63].

Pomimo niepewności danych klinicznych wynikających z charakteru ocenianej jednostki chorobowej, model ekonomiczny dla populacji wysokiego ryzyka opiera się na korzystnych wynikach badania APN311-302 w populacji wysokiego ryzyka i wynikach badania APN311-202 dla populacji R/R. Badanie APN311-202 zostało wybrane jako bardziej odpowiednie źródło danych dla przypadku populacji R/R, ponieważ dane w badaniu APN311-303 zostały zebrane retrospektywnie, a zatem wielkość próby i moc badania nie została określona przed rozpoczęciem badania. Ponadto, badanie APN311-303 nie cechowało się predefiniowanym protokołem leczenia, predefiniowanymi punktami końcowymi, standaryzacją gromadzenia danych i było badaniem jednośrodkowym. Wszystkie te elementy ograniczają możliwość wykorzystania wyników badania APN311-303, tym samym zwiększając wartość dowodów naukowych uzyskanych w badaniu APN311-202.

W ramach niniejszej analizy zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach angielskich (model skorygowany w oparciu o wyniki oceny ekspertów przedstawionej w [106], więcej informacji w [108]). Tym samym wszystkie w/w informacje kliniczne otrzymano wraz z modelem Wnioskodawcy.

### **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].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach angielskich (model przedkładany NICE). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, tablice trwania życia osoby z populacji generalnej Polski, wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski, masa i powierzchnia ciała osób z populacji generalnej Polski, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki dodatkowej i leczenia progresji/nawrotu choroby). Wykorzystano model skorygowany w oparciu o wyniki oceny ekspertów przedstawionej w [108] i rozbudowany o MAIC sugerowane przez ekspertów z Wielkiej Brytanii.

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia 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 ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie nerwiaka zarodkowego w Polsce).

W przypadku rozważanego problemu decyzyjnego optymalną perspektywą ekonomiczną była by społeczna, ponieważ wiadomo, że analizowana choroba ma duży wpływ emocjonalny na rodziców,

którzy również muszą poświęcić czas wolny i czas pracy na opiekę nad chorym dzieckiem. Jednak brakuje ilościowych informacji, które mogłyby zostać wykorzystane w modelu ekonomicznym. Tym samym wyniki analizy prawdopodobnie nie odzwierciedlają rzeczywistej wartości wnioskowanej technologii.

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant ten jest zadowalającym przybliżeniem wyników z obydwu perspektyw o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości uwzględniające dodatkowo kategorie kosztu z perspektywy pacjenta (scenariusze DSA11 analizy wrażliwości dla pacjentów z grupy FL i grupy R/R).

### 3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu, zakończenia pięciu 35-dniowych cykli podawania immunoterapii lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów [40].

Niemniej jednak dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii może przełożyć się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą i przedłużenia przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Oczekiwane jest również, że po zastosowaniu wnioskowanej technologii obserwowane będzie wyleczenie choroby u części pacjentów (por. m.in. informacje przedstawione w [40], [41], [71], [82], [106], [108]).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji. Mając na uwadze dostępne informacje wskazujące, że przeżycie całkowite pacjentów po przebytych nerwiaku zarodkowym jest niższe niż osób z populacji generalnej [59], w opracowaniu przyjęto 90 letni horyzont czasowy.

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na poziomie okresu zbliżonego do obserwacji danych klinicznych: 10 lat w ramach scenariuszy DSA 03 oraz 7 lat [109] (dla FL) lub 4 lat (por. arkusz „*ObservedSurvivalFunctions*”; dla R/R) w ramach scenariusza DSA 04).

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

### 3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje zwiększenie przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą (EFS) i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawiony efekt dotyczy zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. 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 139 953 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2014 – 20156) [30], [36].

Pomimo tego, że model uwzględnia dane dotyczące jakości życia (wagi użyteczności) zgodnie z wytycznymi AOTMiT, ocena jakości życia jest trudna w tej grupie analizowanych pacjentów ze względu na złożoność użytecznego wyjaśnienia w populacji niemowląt i małych dzieci, które nie są w stanie mówić lub wyrażać się w sposób wymagany do uzyskania danych niezbędnych do analizy kosztów-użyteczności. Co więcej, nerwiak zarodkowy jest również rzadką chorobą, co utrudnia rekrutację i długoterminowe utrzymanie pacjentów w jakimkolwiek badaniu klinicznym. Tym samym bardziej odpowiednią i wiarygodną miarą skuteczności leczenia pacjentów z analizowanych populacji są lata życia i z tego powodu w modelu przedstawiono również inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia jako punkt końcowy.

Uznano, że przeprowadzenie estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności nie jest zasadne dla rozważanego problemu decyzyjnego ponieważ nie istnieje aktualnie refundowana technologia opcjonalna (jako komparator uwzględniono schemat placebo polegający na podawaniu tej samej substancji czynnej co w grupie wnioskowanej technologii). Co więcej, na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w ramach porównania pośredniego. Zidentyfikowano także randomizowane badanie kliniczne dotyczące stosowania analogicznej technologii jak wnioskowana (dinutuksymabu, produktu leczniczego Unituxin® obecnie niedostępnego w Europie)



wśród pacjentów z analizowanej populacji [63]. Wyniki badania [63] stanowią podstawowy argument braku możliwości przeprowadzenia badania z grupą kontrolną dla wnioskowanej technologii z powodów etycznych (podawania placebo chorym z grupy kontrolnej przy oczekiwanej istotnej korzyści klinicznej badanej technologii).

Na podstawie przedstawionych aspektów uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. Niemniej jednak z uwagi na zapotrzebowanie AOTMiT, przekazane w piśmie o sygnaturze OT.4331.16.2019.TI.6 w ramach niniejszej analizy przedstawiono dodatkowo oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

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]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA FL”, „DSA RR” i „PSA”).

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 względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji. Uznano, że podejście parametryczne uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICER metodą Fieller'a [52]-[54] jest nieadekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego.

### 3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie dotyczące analiza kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby (progresja/nawrót NBL, zgon) w horyzoncie 90 lat, zgodnie z założeniami modelu źródłowego [108].

Uwzględniono model składający się z dwóch części.

W pierwszej przeprowadzono modelowanie z miesięcznym interwałem pozwalające ocenić odsetek pacjentów z obserwowanej kohorty znajdujący się w poszczególnych stanach klinicznych („EFS”, „Progresja/nawrót” i „Zgon”) na podstawie estymatorów EFS i OS (ang. *short-term cohort-based partitioned survival model*).

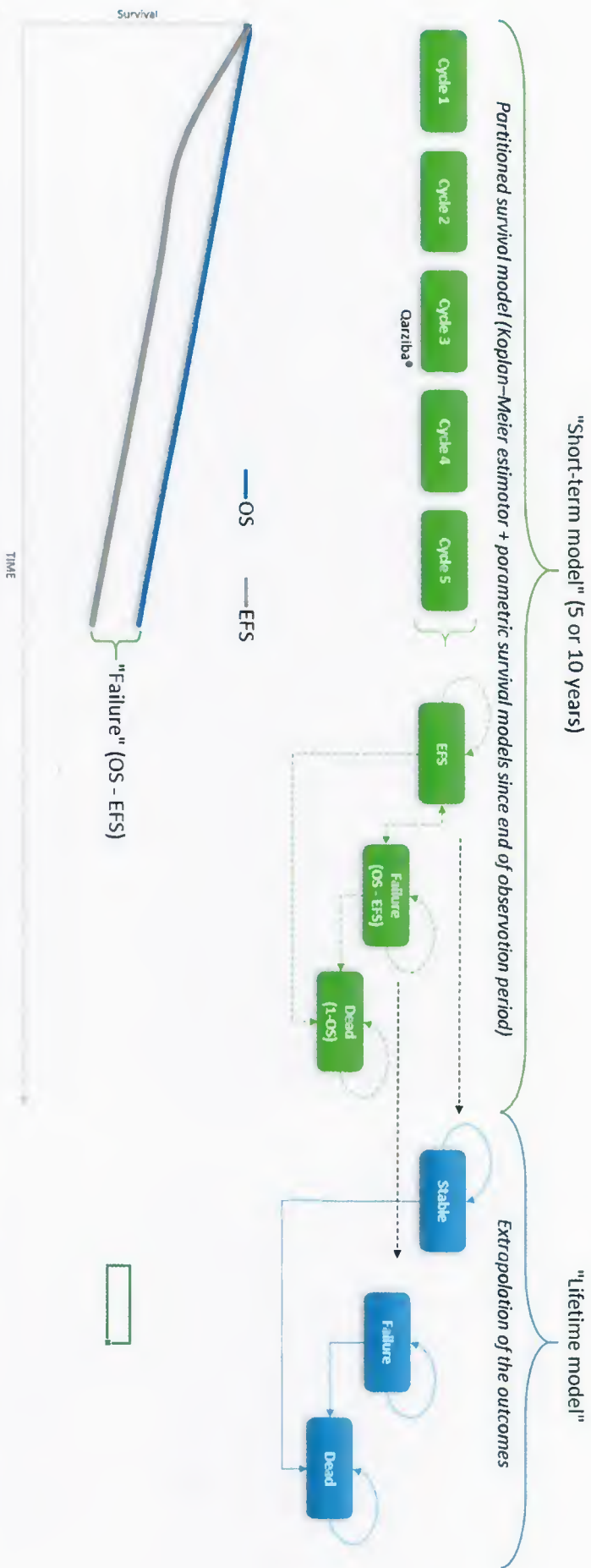
W kolejnej części obserwowano pacjentów z rocznym interwałem przy założeniu, że pacjenci, u których nie wystąpiły żadne zdarzenia związane z nerwiakiem zarodkowym w pierwszej części modelu nie będą już doznawać nawrotu tej choroby (pacjenci „wyleczeni” z NBL, ale nadal doznający obniżonej jakości życia z powodu przebytego NBL [60] i narażeni na zwiększone ryzyko zgonu [59]), a wśród pacjentów w stanie „Progresja/nawrót” założono dalsze leczenie nerwiaka zarodkowego i większe obciążenie chorobą.

W ramach obydwu części modelowania, pacjentów z grupy FL w stanie „Progresja/nawrót” dodatkowo podzielono na pacjentów w trakcie 1 roku od progresji/nawrotu choroby oraz pacjentów żyjących dłużej w tym stanie niż 1 rok, w celu dokładnego przeprowadzenia oceny zużycia zasobów medycznych w stanie „Progresja/nawrót”.

Z uwagi na brak odpowiednich danych umożliwiających w/w kalkulację oraz znacznie krótszy okres przebywania w stanie „Progresja/nawrót” pacjentów z grupy R/R, w ramach modelu dla pacjentów z grupy R/R założono takie same postępowanie terapeutyczne w stanie „Progresja/nawrót”, niezależnie od okresu przebywania pacjentów w tym stanie.

W ramach analizy wrażliwości rozważano również brak możliwości „wyleczenia” pacjentów z grupy R/R. W ramach tego scenariusza model składał się wyłącznie z pierwszej części modelowania ekstrapolowanej do końca horyzontu czasowego analizy ekonomicznej.

Schemat modelu zaprezentowano na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu Markowa. Stan „Failure” – to stan „Progresja/nawrót”; stan „Dead” – to stan „Zgon”; Stan „Stable” – to stan uwzględniający pacjentów bez zdarzeń związanych z NBL w trakcie pierwszej części modelowania (EFS).



W modelu uwzględniono możliwość występowania zjawisk pod koniec cyklu i uwzględniono korektę połowy cyklu metodą tablic trwania życia, ale wyłącznie w przypadku 1-rocznych cykli (z uwagi na krótki okres cyklu [miesiąc] nie uwzględniono korekty połowy cyklu w pierwszej części modelowania) [108].

Powyższe zgodne jest z Wytycznymi HTA [1].

### 3.5.1. EFS I OS

W ramach pierwszej części modelowania przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą oraz przeżycie całkowite określone zostało na podstawie:

- wyników porównania pośredniego danych z badania APN311-302 [41] i danych grupy kontrolnej z badania Yu i wsp., 2010 [63], adiurowanego poprzez dopasowanie charakterystyk porównywanych grup pacjentów (MAIC) – analiza podstawowa dla grupy pacjentów FL;
- wyników porównania pośredniego danych z badania APN311-302 i danych grupy historycznej R1 [41] – analiza wrażliwości dla grupy pacjentów FL;
- wyników porównania pośredniego danych z badania APN311-202 [41] i danych grupy pacjentów wyodrębnionych z badania Garaventa i wsp., 2009 [64] – analiza dla grupy pacjentów R/R (szczegóły na temat przeprowadzonych porównań zamieszczono w Analizie klinicznej [41] oraz dołączonych do niej raportów z w/w analizy jako referencji).

W przypadku dwóch ostatnich opcji porównania, informacje na temat EFS dla komparatora nie były dostępne. Z tego powodu założono, że EFS w grupie komparatora stanowi taki sam udział w OS komparatora jak w przypadku EFS i OS wnioskowanej technologii. W przypadku wyników MAIC dane EFS i OS dostępne były dla obydwu interwencji. Do tak określonych estymatorów EFS i OS w okresie obserwacji badań klinicznych dopasowano parametryczne modele przeżycia: nieliniowy, wykładniczy, Weibull'a, Gompertz'a, log-logistyczny i log-normalny. W analizie podstawowej wykorzystano najlepiej dopasowane modele przeżycia oceniając na podstawie sumy kwadratów względnych reszt wyników modeli parametrycznych [106], [108].

Mając na uwadze różnice w oczekiwanej długości życia pacjentów z grupy badanej i grupy komparatora i na tej podstawie wysoce prawdopodobny brak spełnienia kryteriów proporcjonalności hazardów lub szans występowania analizowanych zdarzeń w porównywanych grupach (stanowiący podstawę dopasowania modeli przeżycia dla obydwu grup jednocześnie) dopasowanie w/w modeli przeżycia przeprowadzono osobno dla grupy kontrolnej i grupy badanej.

Wyniki dopasowania przedstawiono w arkuszach „FLSurvivalCurveExtrapolation” (porównanie z R1 dla pacjentów FL), „mFLSurvivalCurveExtrapolation” (MAIC dla pacjentów FL) i

„RRSurvivalCurveExtrapolation” (pacjenci R/R). Dane wykorzystane przy parametryzacji modeli przeżycia przedstawiono w arkuszach „MAIC\_ObservedSurvivalFunctions” i „ObservedSurvivalFunctions” modelu dołączonego do opracowania.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki modeli parametrycznych w całym okresie pierwszej części modelu, zgodnie z sugestiami analityków oceniających model oryginalny [108]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane Kaplan-Meier w okresie, gdzie były dostępne oraz wyniki parametrycznych modeli wyłącznie przy dalszej ekstrapolacji tych danych.

Informacje na temat parametrów modeli przeżycia wykorzystanych w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted Table]

Mając na uwadze informacje uzyskane od Wnioskodawcy oraz ograniczenia związane z implementacją osobnych krzywych dla EFS i OS, w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wyniki estymacji EFS i OS dla wnioskowanej technologii poddano zmienności z uwzględnieniem parametru opisanego rozkładem normalnym  $N(1;0.033)$ . Parametr ten odzwierciedla oczekiwaną niepewność związaną z dodatkowym efektem klinicznym wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia EFS i OS.

W ramach analizy wrażliwości testowano również wszystkie pozostałe modele parametryczne, ponieważ dane dotyczące przeżycia są kluczowe przy ocenie opłacalności wnioskowanej technologii.

Dysponując informacjami na temat EFS i OS dla porównywanych interwencji w każdym miesiącu pierwszej części modelu oceniono odsetek pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach klinicznych, tj. „EFS” (na poziomie estymatorów EFS), „Progresja/nawrót” (różnica pomiędzy estymatorami OS i EFS) oraz „Zgon” (1-OS).

### 3.5.2. PRZEŻYCIE NA TERAPII Z WYKORZYSTANIEM PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

W ramach analizy ocenę zużycia wnioskowanej technologii (oraz leków jej towarzyszących) dokonano z uwzględnieniem informacji na temat odsetka pacjentów otrzymujących kolejne cykle leczenia w

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



ramach badania APN311-302 (grupa FL) oraz badania APN311-202 (grupa R/R). Dane wyodrębnione z raportów z tych badań stanowiących referencje do Analizy klinicznej [41] przedstawiono w tabeli poniżej.



Jeżeli estymowany EFS był wyższy od odsetka pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w ramach badania APN311-302 lub badania APN311-202 (w/w dane), uwzględniono niższą wartość przeżycia na terapii symulując możliwość dyskontynuacji leczenia z powodów innych niż zgon czy progresja lub nawrót choroby.

W ramach analizy podstawowej EFS było wyższe od w/w danych tylko w przypadku pacjentów z grupy R/R. W przypadku pacjentów z grupy FL, procedura dopasowania charakterystyk pacjentów w ramach MAIC prawdopodobnie spowodowała odrzucenie pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie i tym samym obniżyła obserwowane EFS.

Ze względu na brak danych przeżycie na terapii komparatorem zostało określone z uwzględnieniem estymatorów EFS dla pierwszych 6 miesięcy horyzontu czasowego analizy.

### 3.5.3. RYZYKO ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Uwzględniono ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych dla wnioskowanej technologii i komparatora. Ryzyko występowania zdarzeń w grupie wnioskowanej technologii określono na podstawie informacji z Charakterystyki produktu leczniczego Qarziba® [57] (analiza podstawowa) lub wyników badania APN311-202 [41] (analiza wrażliwości zgodnie z sugestią grupy ekspertów oceniających model oryginalny [108]).

Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie komparatora określono na podstawie danych dotyczących grupy kontrolnej badania Yu i wsp., 2010 [63].

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

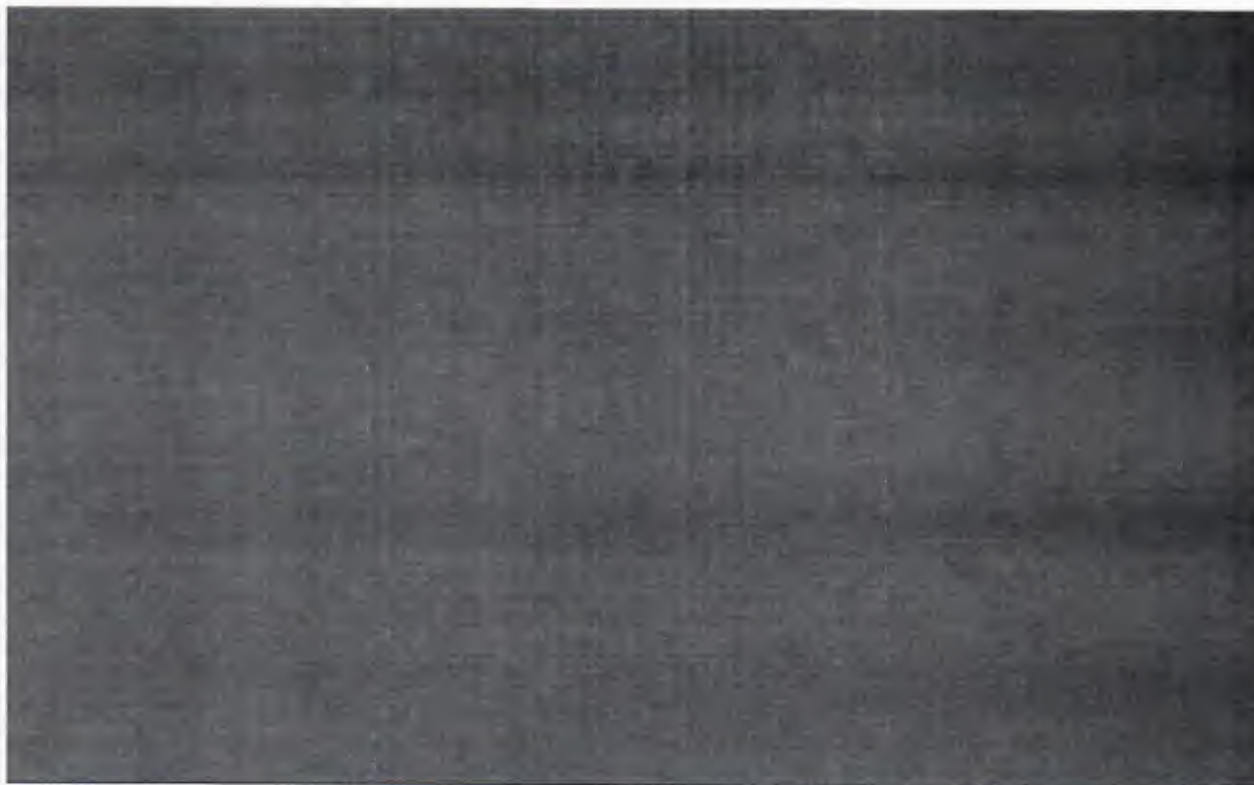




Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



badania APN311-302 [41] (por. arkusz „Dataset\_DB\_MAIC” modelu). Wyniki analizy danych pacjentów przedstawiono na wykresie poniżej.



Do udziału pacjentów przeżywających co najmniej 1 rok w stanie „Progresja/nawrót” dopasowano modele regresji i wykorzystano w obliczeniach model regresji logarytmicznej z parametrami 0,6108 i -1,5094.

W/w dane zostały przypisane do stanu „Progresja/nawrót” po 12 miesięcy horyzontu czasowego analizy ekonomicznej i ograniczone przez wartość 100% (wynik predykcji modelu nie mógł przekroczyć 100%).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również w/w dane do oceny struktury stanu „Progresja/nawrót” w modelu dla pacjentów z grupy R/R.

### **3.5.5. DRUGA CZĘŚĆ MODELOWANIA – PRÓG WYLECZENIA NBL**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi dla analogicznych modeli ekonomicznych [82], [106], [108] (wśród pacjentów żyjących bez nawrotu choroby przez 10 lat od zastosowania immunoterapii nawrót nerwiaka zarodkowego nie jest obserwowany w praktyce klinicznej) w ramach niniejszej analizy uwzględniono próg „wyleczenia” na poziomie 10 lat. W ramach analizy wrażliwości testowano również uwzględnienie dolnej granicy tego progu wynoszącej 5 lat.

Po przekroczeniu w/w progu założono, że pacjent w stanie „EFS” uzyskuje długotrwałą stabilizację choroby (przechodzi do stanu „Stable”), która pomimo teoretycznego wyleczenia nadal wiąże się z długotrwałymi konsekwencjami zdrowotnymi przejawiającymi się obniżoną jakością życia (np. wynikającą z problemów słuchowych) oraz zwiększonym ryzykiem zgonu w odniesieniu do osób z populacji generalnej.

Ryzyko zgonu wśród pacjentów ze stanu „Stable” zostało określone na podstawie rocznego prawdopodobieństwa zgonu osób z populacji generalnej Polski w 2017 roku [49] (tabela poniżej) oraz względnego wzrostu tego ryzyka wśród chorych po przebyciu nerwiaku zarodkowego w odniesieniu do osób zdrowych (wzrost 5,6-krotny, 95% CI: 4,4 do 6,9 zgodnie z wynikami badania *Childhood Cancer Survival*) [59].

Tabela 6. Roczne prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej [49].

Wiek (lata)	Mężczyzna	Kobieta
0	0,004460	0,003610
1	0,000280	0,000230
2	0,000190	0,000150
3	0,000130	0,000100
4	0,000100	0,000080
5	0,000090	0,000080
6	0,000090	0,000080
7	0,000090	0,000080
8	0,000090	0,000070
9	0,000090	0,000070
10	0,000100	0,000070
11	0,000100	0,000080
12	0,000110	0,000100
13	0,000130	0,000120
14	0,000170	0,000140
15	0,000220	0,000160
16	0,000320	0,000190
17	0,000450	0,000220
18	0,000590	0,000240
19	0,000710	0,000260
20	0,000800	0,000260
21	0,000850	0,000250
22	0,000880	0,000240
23	0,000900	0,000230
24	0,000930	0,000230
25	0,000970	0,000230
26	0,001010	0,000250
27	0,001050	0,000260



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Wiek (lata)	Mężczyzna	Kobieta
28	0,001090	0,000280
29	0,001140	0,000310
30	0,001210	0,000330
31	0,001280	0,000350
32	0,001360	0,000380
33	0,001450	0,000410
34	0,001540	0,000450
35	0,001650	0,000500
36	0,001770	0,000550
37	0,001910	0,000600
38	0,002070	0,000670
39	0,002250	0,000750
40	0,002460	0,000840
41	0,002700	0,000940
42	0,002980	0,001050
43	0,003290	0,001180
44	0,003640	0,001310
45	0,004020	0,001460
46	0,004440	0,001630
47	0,004900	0,001810
48	0,005410	0,002000
49	0,005960	0,002220
50	0,006570	0,002460
51	0,007240	0,002720
52	0,007970	0,003010
53	0,008770	0,003340
54	0,009640	0,003700
55	0,010590	0,004090
56	0,011610	0,004520
57	0,012700	0,004990
58	0,013860	0,005500
59	0,015090	0,006050
60	0,016400	0,006650
61	0,017780	0,007300
62	0,019220	0,008010
63	0,020730	0,008770
64	0,022310	0,009600
65	0,023940	0,010480
66	0,025650	0,011430
67	0,027410	0,012430
68	0,029260	0,013500
69	0,031210	0,014630
70	0,033290	0,015850
71	0,035550	0,017180

Wiek (lata)	Mężczyzna	Kobieta
72	0,038060	0,018660
73	0,040860	0,020350
74	0,044040	0,022320
75	0,047650	0,024640
76	0,051740	0,027410
77	0,056350	0,030680
78	0,061480	0,034540
79	0,067150	0,039030
80	0,073320	0,044200
81	0,079990	0,050050
82	0,087130	0,056590
83	0,094740	0,063810
84	0,102800	0,071710
85	0,111350	0,080290
86	0,120410	0,089550
87	0,130010	0,099490
88	0,140240	0,110180
89	0,151160	0,121640
90	0,162720	0,133890
91	0,175250	0,147100
92	0,188510	0,161200
93	0,202500	0,176200
94	0,217220	0,192120
95	0,232680	0,208940
96	0,248860	0,226660
97	0,265750	0,245260
98	0,283340	0,264730
99	0,301620	0,285040
100	0,320540	0,306130

W przypadku pacjentów w stanie „Progresja/nawrót” („Failure”) po przekroczeniu progu „wyleczenia” założono brak możliwości osiągnięcia stabilnej choroby i co jest z tym związane większe obciążenie nerwiakiem zarodkowym niż wśród pacjentów ze stanu „Stable” (wyższe obniżenie jakości życia i wyższe ryzyko zgonu w odniesieniu do osób z populacji generalnej).

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [108] ryzyko zgonu wśród pacjentów w stanie „Progresja/nawrót” („Failure”) po przekroczeniu progu „wyleczenia” było wyższe od tego ryzyka w stanie „Stable” o 90% (założenie oparte na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi z Wielkiej Brytanii [108]). W ramach analizy wrażliwości testowano wartość tego parametru w zakresie  $\pm 100\%$ , tj. pomijając lub dwukrotnie zwiększając jego wartość z uwagi na źródło danych wykorzystanych do ustalenia jego wartości.



### 3.5.6. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Model oryginalny [108] oraz model przygotowany dla analogicznej technologii [82] stanowią jedyne odnalezione źródła informacji na temat zestawu wag użyteczności pacjentów z nerwiakiem zarodkowym, które można wykorzystać w ramach modelowania. Pierwszy model [108] uwzględnia wyniki badania Portwine i wsp., 2016 [60] (pacjenci z NBL w dzieciństwie) oraz badania Barr i wsp., 1999 [62] (pacjenci z nowotworem centralnego układu nerwowego w dzieciństwie), podczas gdy drugi model wykorzystuje wyłącznie dane z badania Barr i wsp., 1999 [62].

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań oceniających wagi użyteczności nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł danych, które mogłyby zostać uwzględnione w ramach modelowania (por. rozdział 12.1.). Tym samym uznano, że źródła danych wykorzystywanych w modelu oryginalnym są wystarczające i aktualne.

W modelu oryginalnym wagi użyteczności prezentowane w badaniach Portwine i wsp., 2016 [60] oraz Barr i wsp., 1999 [62] (metoda HUI2 lub HUI3) zostały zestawione z wagami użyteczności osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii (0,96) w celu określenia względnego obniżenia jakości życia chorych w poszczególnych stanach modelu w odniesieniu do zależnej od wieku wagi użyteczności osób z populacji generalnej. Tak określone względne obniżenie wagi użyteczności zostało następnie przypisane stanom w całym horyzoncie analizy.

Analogiczną metodę wykorzystano w ramach niniejszej analizy z modyfikacją dotyczącą wyłącznie źródeł danych na temat wag użyteczności osób z populacji generalnej – wykorzystano dane dotyczące Polaków z badania [58].

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wagi użyteczności z badań Portwine i wsp., 2016 [60] (0,89 dla stanów „EFS” i „Stable”) oraz Barr i wsp., 1999 [62] (0,56 dla stanu „Failure” lub „Progresja/nawrót”) określone metodą HUI2 (zgodnie z sugestią ekspertów brytyjskich na temat wykorzystania tych samych metod [108]) i zestawiono je z wagą użyteczności osoby z populacji generalnej Polski w wieku poniżej 24 lat (0,968) [58].

Tak otrzymane względne wartości redukcji wagi użyteczności (8,1% dla stanów „EFS” i „Stable” i 42,1% dla stanu „Failure” lub „Progresja/nawrót”) przypisano chorym w całym horyzoncie czasowym analizy.

Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski określono na podstawie wyników badania [58] (tabela poniżej).



Tabela 7. Wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski [58].

Wiek	Waga użyteczności	SE	95% CI	
Do 24 lat	0,968	0,0030	0,9621	0,9739
25-34	0,962	0,0030	0,9561	0,9679
35-44	0,943	0,0030	0,9371	0,9489
45-54	0,903	0,0060	0,8912	0,9148
55-64	0,861	0,0060	0,8492	0,8728
65-74	0,815	0,0090	0,7974	0,8326
75+	0,730	0,0140	0,7026	0,7574

W analizie podstawowej uwzględniono w/w dane; w analizie wrażliwości uwzględniono funkcję dopasowaną do w/w danych umożliwiającą intra- i ekstrapolację w/w danych.

W analizie wrażliwości testowano również wysokość względnego obniżenia wag użyteczności w poszczególnych stanach dla maksymalnego zakresu niepewności określonego na podstawie wyników alternatywnych obliczeń i założeń przedstawionych w [106] oraz [82], tj. od 0 do 15% dla stanów „EFS” i „Stable” i od 0 do 67% dla stanu „Failure” lub „Progresja/nawrót”.

Z uwagi na brak danych nie uwzględniono wpływu występowania zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji [82], [106]. Zdarzenia niepożądane występują z reguły tylko w ciągu kilku dni, co jest stosunkowo krótkim okresem w odniesieniu do długości cykli modelu (tj. cykli miesięcznych lub rocznych) i horyzontu analizy (trwanie życia). Na tej podstawie należy oczekiwać, że pominięcie tego aspektu nie będzie miało znaczącego wpływu na wyniki analizy.

### 3.5.7. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



### **3.5.8. PODSUMOWANIE MODELOWANIA**

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). Model poddano ocenie zgodności z wcześniejszymi wersjami. Niemniej jednak ustalono, że jego funkcjonowanie w wersjach Excel wcześniejszych niż 2007 może nie być prawidłowe.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badania kwestionariuszowego (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi 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 niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat pozostałych źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

### **3.6. OCENA KOSZTÓW**

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z nerwiakiem zarodkowym w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Qarziba® z lub bez IL-2 w odniesieniu do schematu placebo (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązywanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) 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.

kategorii kosztowej, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzone koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/lub świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie opinii eksperta klinicznego (por. rozdział 12.3.) oraz dostępnej literatury. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.3. oraz referencji [71].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [65]-[70], [72]-[76].

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, wchodzących w życie z dniem 1 maja 2019 roku [37].

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym, posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania wśród ekspertów klinicznych,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania wśród ekspertów klinicznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie wskazanego przez ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztu omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze „PL Data” i „PL Unit Costs”).

### 3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z nerwiakiem zarodkowym w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/lub płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane w całości z leczeniem nerwiaka zarodkowego wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii i leków stosowanych w chemioterapii i radiologii;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt zapłaty za preparaty stosowane w leczeniu działań niepożądanych oraz koszt preparatów dodatkowych stosowanych łącznie z wnioskowaną technologią (dopłata do leków refundowanych lub zapłata za leki nierefundowane).

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „PL Unit Costs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 8. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

	Świadczenie	Wycena	Źródło
Osobodzień hospitalizacji	5.08.05.0000174, „hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci/zakwaterowanie” (pierwsze 3 dni)	865,28 PLN	[73]
	5.08.05.0000174, „hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci/zakwaterowanie” (kolejne dni)”	811,20 PLN	
	5.08.07.0000002, „hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci”	540,80 PLN	[70]
	5.08.07.0000004, „Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym”	108,16 PLN	
	5.08.05.0000008, „Ocena skuteczności chemioterapii”	270,40 PLN	[74]
	5.08.08.0000085, „Diagnostyka w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (ICD-10 C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” – wykorzystany jako referencję/bazę do oceny przyszłego ryczału za diagnostykę w	3 302,67 PLN	[72]

Świadczenie	Wycena	Źródło
proponowanym programie		
P27, 5.51.01.0014027, „Guzy łite układu nerwowego”	3 768,00 PLN	[66]
W11, 5.30.00.0000011, „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”	33,00 PLN	[65]
W12, 5.30.00.0000012, „Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”	65,00 PLN	
5.53.01.0006017, Leczenie w OAIIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 17 pkt (osobodzień)	815,53 PLN	[75]
5.03.00.0000075, MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	322,00 PLN	[76]
521, 5.51.01.0016021, „Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych*”	54 080,00 PLN	[66]
5.07.01.0000031, „Leczenie radioizotopowe innych schorzeń onkologicznych z zastosowaniem 131I -meta-jodo-benzyl-guanidyny”	11 898,00 PLN	[69]
5.07.01.0000048, „Zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii”	162,00 PLN	
5.52.01.0001424, „Hospitalizacja do brachyterapii i terapii izotopowej”	270,00 PLN	[67]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne. W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz ceny pozostałych leków zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37]. Uwzględniono średnią wysokość sprzedaży poszczególnych preparatów zgodnie z danymi z komunikatu DGL NFZ [45] (dane za 2018 rok).

Uwzględnione koszty jednostkowe leków przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły w arkuszu „PL Unit Costs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 9. Koszt jednostkowy leków [37], [45].

	Jednostka	Koszt, NFZ	Koszt, NFZ + pacjent
<i>Cetirizinum</i>	opakowanie	9,81 PLN	16,85 PLN
<i>Gabapentinum</i>	opakowanie	48,28 PLN	54,43 PLN
<i>Cyclophosphamidum</i>	1 mg	0,06 PLN	0,06 PLN
<i>Filgrastimum</i>	1 mcg	0,25 PLN	0,25 PLN
<i>Topotecanum</i>	1 mg	73,71 PLN	73,71 PLN
<i>Carboplatinum</i>	1 mg	0,28 PLN	0,28 PLN
<i>Cisplatinum</i>	1 mg	0,77 PLN	0,77 PLN
<i>Doxorubicinum</i>	1 mg	16,10 PLN	16,10 PLN
<i>Etoposidum</i>	1 mg	0,21 PLN	0,21 PLN
<i>Ifosfamidum</i>	1 mg	0,12 PLN	0,12 PLN
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	1 mg	2,09 PLN	2,09 PLN
<i>Melphalanum</i>	1 mg	6,13 PLN	6,13 PLN
<i>Temozolomidum</i>	1 mg	0,52 PLN	0,52 PLN
<i>Vincristini sulfas</i>	1 mg	26,62 PLN	26,62 PLN
<i>Thiotepa</i>	1 mg	36,74 PLN	36,74 PLN
<i>Ondansetronum</i>	40 mg w roztworze	18,15 PLN	18,15 PLN
<b>Isoderm® 10MG</b>	20 mg	3,02 PLN	3,02 PLN
<b>Proleukin®</b>	Opakowanie	1 227,73 PLN	1 227,73 PLN







### 3.6.2.2. KOSZT KWASU 13-CIS-RETINOWEGO I IL-2

Koszt jednostkowy kwasu 13-cis-retinowego określono na podstawie kosztu produktu leczniczego Isoderm® 10MG (45,36 PLN za opakowanie 30 tabletek po 10 mg; 3,02 PLN za 20 mg substancji czynnej) [37].

W chwili obecnej stosowanie IL-2 nie jest finansowane ze środków publicznych. Niemniej jednak na potrzeby analizy założono finansowanie IL-2 (produkt Proleukin®, 18 mln IU w fiolce) ze środków publicznych w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia” lub świadczenia 5.53.01.0000012 „Produkt leczniczy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej” [68] (100% finansowanie leku ze środków publicznych na podstawie faktury zakupowej).

Koszt całkowity fiolki produktu Proleukin® określono na podstawie wyników przeglądu ogólnodostępnych zasobów internetowych (1 227,73 PLN wg <https://cena.sprawdzlek.pl/proleukin/>).

W analizie wrażliwości uwzględniono koszt oszacowany przez eksperta klinicznego [71] (około 1800 PLN) oraz brak dodatkowego kosztu leku dla NFZ i rozliczenie kosztu zakupu przez szpital w ramach świadczenia JGP P27.

### 3.6.2.3. KOSZT DODATKOWYCH LEKÓW, PODAWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI I DIAGNOSTYKI W TRAKCIE STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Koszt podawania wnioskowanej technologii określono na podstawie uwzględnionego schematu jej dawkowania (por. rozdział 2.2.) oraz informacji uzyskanych od eksperta klinicznego („pacjent bez powikłań nie wymaga przedłużenia pobytu w szpitalu”) [71].

Uwzględniono 10 dni hospitalizacji w ramach świadczenia 5.08.07.0000002 (hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci) każdego cyklu leczenia.

W przypadku stosowania wnioskowanej technologii łącznie z IL-2 dodatkowo uwzględniono 5 dni hospitalizacji w ramach w/w świadczenia każdego cyklu leczenia, zgodnie z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [57] i opinią eksperta klinicznego [71].

Na uwagę zasługuje, że przedłużenie pobytu w szpitalu sugerowane przez eksperta klinicznego [71] w przypadku wystąpienia powikłań zostało uwzględnione w niniejszym opracowaniu w ramach oceny kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (por. rozdział 3.6.4.).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [71] koszt stosowania samego kwasu 13-cis-retinowego (grupa kontrolna) określono na poziomie kosztu jednego dnia hospitalizacji w ramach świadczenia 5.08.05.0000174 („hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci/zakwaterowanie”) każdego 35-cyklu leczenia. Dodatkowo w grupie komparatora uwzględniono koszt świadczenia 5.08.05.0000008 „Ocena skuteczności chemioterapii” w każdym cyklu leczenia (krótszy okres hospitalizacji w odniesieniu do grupy wnioskowanej technologii może nie być wystarczający do oceny skuteczności komparatora i rozliczenia wszystkich świadczeń towarzyszących).

Koszt świadczeń diagnostycznych w trakcie stosowania porównywanych interwencji został określony na podstawie informacji uzyskanych od eksperta klinicznego [71]. Uwzględniono aktualny sposób rozliczania świadczeń diagnostycznych polegający na rozliczeniu w całym okresie leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji: 3 hospitalizacji wg JGP P27, jednej wizyty ambulatoryjnej W11 i jednej wizyty ambulatoryjnej W12 u 50% pacjentów (łącznie 11 369,50 PLN w trakcie całego okresu stosowania porównywanych interwencji).

W praktyce realizacja proponowanego programu lekowego związana będzie z wyodrębnieniem kosztu świadczeń diagnostycznych do tzw. rocznego ryczałtu za diagnostykę. W opracowaniu podjęto próbę określenia wysokości kosztu tej diagnostyki. Ustalono, że koszt diagnostyki za cały okres leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii wynosić będzie co najmniej tyle co koszt świadczenia 5.08.08.0000085, Diagnostyka w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (ICD-10 C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), tj. 660,53 PLN za każdy cykl leczenia. Niemniej jednak wyodrębnienie tego kosztu prawdopodobnie związane będzie z redukcją kosztu diagnostyki obserwowanego obecnie. Na tej podstawie w opracowaniu założono, że sumaryczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji będzie taki sam w obydwu grupach i nie będzie przekraczał 11 369,50 PLN za cały okres stosowania porównywanych interwencji.

Koszt dodatkowych leków stosowanych w trakcie stosowania wnioskowanej technologii określono na podstawie informacji uzyskanych od eksperta klinicznego [71]. Założono, że koszt leków przeciwbólowych (morfiny i nieopiodowych), roztworu albuminy i soli fizjologicznej rozliczany będzie w ramach świadczeń pobytowych.

Jako dodatkowy koszt uwzględniono wyłącznie koszt preparatów gabapentyny (1 opakowanie na cykl; 48,28 PLN) i leków przeciwhistaminowych (1 opakowanie preparatów cetyryzyny na cykl; 9,81 PLN).

### 3.6.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI

W ramach analizy podstawowej koszt dodatkowej opieki medycznej, nieuwzględniającej kategorii kosztów nie związanych bezpośrednio ze stosowaniem porównywanych interwencji określono na podstawie informacji uzyskanych od eksperta klinicznego [71].

Koszt stanów „EFS” i „Stable” określono przy uwzględnieniu rutynowych świadczeń diagnostycznych, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji.

W pierwszym roku uwzględniono hospitalizacje JGP P27 co 3 miesiące oraz 8 wizyt ambulatoryjnych W11. W drugim roku – hospitalizacje JGP P27 co 6 miesięcy oraz 3 wizyty ambulatoryjne W11. W kolejnych latach jedną hospitalizację P27 i wizytę W11 rocznie. Roczny koszt opieki dodatkowej w stanach „EFS” i „Stable” ustalono na poziomie: 15 336,00 PLN w 1. roku, 7 635,00 PLN w 2. roku i 3 801,00 PLN w kolejnych latach.

Koszt stanu „Failure” („Progresja/nawrót”) określono z uwzględnieniem w/w świadczeń oraz informacji na temat leczenia progresji lub nawrotu choroby zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego.

W trakcie pierwszego roku przebywania pacjenta w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) uwzględniono aktywne leczenie polegające na stosowaniu chemioterapii z lub bez ponownych przeszczepów komórek macierzystych.

Koszt świadczeń diagnostycznych u wszystkich pacjentów określono na poziomie hospitalizacji JGP P27 co 3 miesiące (analogicznie jak dla stanu „EFS”) oraz świadczenia 5.08.05.0000008 „Ocena skuteczności chemioterapii”. Ponieważ w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) uwzględniono stosowanie chemioterapii i związanych z nią świadczeń pobytowych, przy ocenie kosztów świadczeń diagnostycznych pominięto koszt wizyt W11 przypisanych stanowi „EFS”.

W trakcie pierwszego roku przebywania pacjenta w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) uwzględniono u wszystkich pacjentów przeprowadzenie 6 lub 7 cykli chemioterapii standardowej, u 85% uwzględniono przeprowadzenie przeszczepu poprzedzonego radioterapią z wykorzystaniem 3-jodobenzylguanidyna (MIBG), a u 10% uwzględniono megachemioterapię wg schematu CEM lub HD-tiotepa i przeszczepienie tandemowe komórek macierzystych.

Dawkowanie i odsetki wykorzystania poszczególnych schematów zostały określone na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz informacji przedstawionych w referencjach [94]-[105].



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Uwzględniono podawanie chemioterapii w ramach świadczenia 5.08.05.0000174 („hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci/zakwaterowanie”) z okresem obejmującym okres podawania substancji czynnych z dodatkowym dniem hospitalizacji przeznaczonym na przygotowanie pacjenta.

Szczegółowe informacje na temat wykorzystanych protokołów leczenia przedstawiono w arkuszu „PL Data” modelu dołączonego do opracowania oraz w plikach przekazanych przez eksperta klinicznego [71].

Ustalono, że średni koszt leczenia pacjentów przebywających w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) nie dłużej niż 1 rok jest sumą następujących składowych:

- 928,73 PLN na każdy m<sup>2</sup> powierzchni ciała pacjenta w trakcie miesiąca;
- 6,54 PLN na każdy kg masy ciała pacjenta w trakcie miesiąca;
- 14 300,86 PLN w trakcie miesiąca.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w [106],[108], informacjami przekazanymi od Wnioskodawcy oraz opinią eksperta klinicznego [71] w analizie podstawowej wśród pacjentów przebywających w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) dłużej niż 1 rok pominięto jakiekolwiek leczenie. Z uwagi na brak danych na temat kosztu wśród tych pacjentów uwzględniono wyłącznie koszt świadczeń diagnostycznych określony na poziomie średniego kosztu opieki w stanie „EFS” w 2. i kolejnych latach horyzontu czasowego (pominięto 1. rok gdyż został on uwzględniony w ramach kosztu opieki pacjentów przebywających w stanie „Failure” nie dłużej niż 1 rok).

Ustalono, że średni koszt opieki pacjentów przebywających w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) dłużej niż 1 rok wyniesie 476,50 PLN miesięczne (średni koszt dodatkowej opieki w 2. i 3. roku przebywania w stanie „Stable”, tj. średnia z wartości rocznych wynoszących 7 635,00 PLN i 3 801,00 PLN, przekształcona do wartości miesięcznych).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono stosowanie chemioterapii (irinotekan 50 mg/m<sup>2</sup> x 5 dni + temozolomid 150 mg/m<sup>2</sup> x 5 dni co 21 dni) wśród w/w pacjentów do końca życia [71].

#### **3.6.4. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH**

Koszt leczenia poszczególnych działań niepożądanych został określony na podstawie informacji uzyskanych od eksperta klinicznego [71]. Wyniki oceny kosztu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane	Składowe	Koszt (NFZ)
<b>Ból (w tym ból brzucha, kończyn, pleców, w klatce piersiowej lub bóle stawów)</b>	Przedłużenie hospitalizacji o 1 dzień	540,80 PLN
<b>Nadwrażliwość (w tym niedociśnienie, pokrzywka, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne)</b>	Przedłużenie hospitalizacji o 1 dzień	540,80 PLN
<b>Zespół przecieku kapilarnego</b>	U 50%: przedłużenie hospitalizacji o 1 dzień U 50%: 10 dni pobytu na oddziale intensywnej terapii	4 348,05 PLN
<b>Choroby oka</b>	U 8 z 98 pacjentów: przedłużenie hospitalizacji o 1 dzień i badanie MR U pozostałych: brak kosztu	70,43 PLN
<b>Neuropatia obwodowa</b>	U 100%: Przedłużenie hospitalizacji o 1 dzień U 1/6: dodatkowe opakowanie gabapentyny	548,85 PLN
<b>Gorączka, infekcje</b>	Przedłużenie hospitalizacji o 1 dzień	540,80 PLN
<b>Wymioty, biegunka</b>	U 100%: Przedłużenie hospitalizacji o 1 dzień; <i>Ondansetronum</i> 44 mg/d przez 5 dni	640,63 PLN

Uwzględniając w/w dane w opracowaniu uwzględniono łączne przedłużenie pobytu pacjenta w szpitalu w związku z w/w powikłaniami o około 3,5 dnia. Jest wartość zbliżona do wskazanej przez eksperta klinicznego [71].

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dyskontowanie na poziomie 1,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych [106].

Ponieważ wnioskowana technologia może spowodować wyleczenie części pacjentów, przywracając tym pacjentom jakość życia i długość życia bliską osobą z populacji generalnej, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej bardziej odpowiednie byłoby zastosowanie niższej stopy dyskontowej, takiej jak na przykład 1,5%. Jest to szczególnie istotne wśród pacjentów pediatrycznych, wśród których ten efekt leczenia może utrzymywać się przez kilka dekad. Takie podejście, charakteryzujące się niską stopą dyskontową dla interwencji, których korzyści stosowania utrzymują się przez wiele lat jest akceptowane przez co najmniej jedną agencję HTA (NICE). Chociaż dokładna stopa dyskontowa dla takich interwencji nie została oszacowana, przy zastosowaniu stopy dyskontowej wynoszącej 3,5 i 5%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



oczekiwane korzyści kliniczne wnioskowanej technologii mogą być niedoszacowane i tym samym faworyzować interwencje, których skutki nie są obserwowane przez tak długi okres.

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Z uwagi na charakter rozważanego problemu decyzyjnego, który dotyczy choroby rzadkiej nie dla wszystkich parametrów określono zakres niepewności. Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [106] wśród takich parametrów przyjęto zakres zmienności na poziomie  $\pm 30\%$  wartości podstawowej. Informacje dotyczące wykorzystanych wartości w analizie wrażliwości znajdują się w poprzednich rozdziałach przy prezentacji danego parametru lub założenia.

Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności zdefiniowano w tabelach poniżej.

Tabela 12. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości. Grupa FL.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Brak dyskontowania	
DSA 02	Dyskontowanie na poziomie 1,5% rocznie	
DSA 03	Horyzont czasowy	10 lat
DSA 04		7 lat (APN311-302)
DSA 05	Próg „wyleczenia” = 5 lat	
DSA 06	Wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski: ekstrapolacja	
DSA 07	Względna redukcja wagi użyteczności określona przy uwzględnieniu danych z UK (0,96)	
DSA 08	Metoda oceny wag użyteczności w badaniach [60], [62]	HUI 3 [60], [62]
DSA 09		HUI 2 [62], HUI 3 [60]
DSA 10	Ryzyko zdarzeń niepożądanych na podstawie wyników badania APN311-202	
DSA 11	Perspektywa wspólna	
DSA 12	Koszt leków szpitalnych na podstawie [45]	
DSA 13	Cena leku Proleukin® na podstawie opinii eksperta	
DSA 14	Zużycie Qarziba®: całe fiołki u wszystkich pacjentów – na podstawie średniej pow. ciała	



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 15	Zużycie Qarziba®: całe fiołki u wszystkich pacjentów, zgodnie z danymi pacjentów z badania APN311-302	
DSA 16	Dane Kaplan-Meier w miejsce modeli przeżycia	
DSA 17	MAIC: modele parametryczne OS dla wnioskowanej technologii	Nieliniowy
DSA 18		Wykładniczy
DSA 19		Weibull'a
DSA 20		Gompertz'a
DSA 21		Log-logistyczny
DSA 22		Log-normalny
DSA 23		Najlepsze dopasowanie
DSA 24		MAIC: modele parametryczne OS dla komparatora
DSA 25	Wykładniczy	
DSA 26	Weibull'a	
DSA 27	Gompertz'a	
DSA 28	Log-logistyczny	
DSA 29	Log-normalny	
DSA 30	Najlepsze dopasowanie	
DSA 31	MAIC: modele parametryczne EFS dla wnioskowanej technologii	
DSA 32		Wykładniczy
DSA 33		Weibull'a
DSA 34		Gompertz'a
DSA 35		Log-logistyczny
DSA 36		Log-normalny
DSA 37		Najlepsze dopasowanie
DSA 38		MAIC: modele parametryczne EFS dla komparatora
DSA 39	Wykładniczy	
DSA 40	Weibull'a	
DSA 41	Gompertz'a	
DSA 42	Log-logistyczny	
DSA 43	Log-normalny	
DSA 44	Najlepsze dopasowanie	
DSA 45	W miejsce MAIC porównanie z grupą historyczną R1	
DSA 46	Koszt podawania	-30%
DSA 47		+30%
DSA 48	Koszt diagnostyki i monitorowania	-30%
DSA 49		+30%
DSA 50	Koszt dodatkowych leków stosowanych z wnioskowaną technologią	-30%
DSA 51		+30%
DSA 52	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	-30%
DSA 53		+30%
DSA 54	Koszt stanu „EFS” / „Stable”	-30%
DSA 55		+30%
DSA 56	Brak kosztu leczenia dla całego stanu „Failure” / „Progresja/nawrót”	
DSA 57	Koszt stanu „Failure” / „Progresja/nawrót”	-30%
DSA 58		+30%
DSA 59	Koszt stanu „Failure” / „Progresja/nawrót” w 1. roku obecności pacjenta: zgodnie z założeniami modelu oryginalnego (topotekan + cyclophosphamid + filgrastym)	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 60	Koszt stanu „Failure” / „Progresja/nawrót” w 1. roku obecności pacjenta:: irinotecan+temozolomid	
DSA 61	Redukcja wagi użyteczności stanu „EFS” / „Stable”	0% (min)
DSA 62		15% (max)
DSA 63	Redukcja wagi użyteczności stanu „Failure” / „Progresja/nawrót”	0% (min)
DSA 64		67% (max)
DSA 65	Wzrost ryzyka zgonu w stanie „Stable”	95% LCI
DSA 66		95% UCI
DSA 67	Wzrost ryzyka zgonu w stanie „Failure” / „Progresja/nawrót” (vs. „Stable”)	0%
DSA 68		180%
DSA 69	Odsetek mężczyzn	0%
DSA 70		100%
DSA 71	Ryzyko zdarzeń niepożądanych – wnioskowana technologia	95% LCI
DSA 72		95% UCI
DSA 73	Ryzyko zdarzeń niepożądanych – komparator	95% LCI
DSA 74		95% UCI
DSA 75	Wejściowy wiek	minimum
DSA 76		maksimum
DSA 77	Wejściowa masa i powierzchnia ciała	minimum
DSA 78		maksimum
DSA 79	% stosowania wnioskowanej technologii w ramach bardziej intensywnego schematu podawania (5 dni)	50%
DSA 80		100%
DSA 81	% stosowania wnioskowanej technologii z IL-2	51%
DSA 82		41%
DSA 83		100%
DSA 84	Przeżycie na terapii wnioskowaną technologią	Estymatory EFS
DSA 85	Walidacja: scenariusz ERG przed implementacją MAIC	
DSA 86	Walidacja: scenariusz ERG po implementacji MAIC	
DSA 87	Wariant 2. Oceny różnic w OS między interwencjami: HR i OS dla komparatora (nie dotyczy MAIC)	
DSA 88	Wariant 2. Oceny różnic w OS między interwencjami: HR i OS dla wnioskowanej technologii (nie dotyczy MAIC)	
DSA 89	Koszt podawania IL-2 i pobytu w szpitalu na poziomie kosztu świadczenia JGP P29	

Tabela 13. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości. Grupa R/R.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Brak dyskontowania	
DSA 02	Dyskontowanie na poziomie 1,5% rocznie	
DSA 03	Horyzont czasowy	10 lat
DSA 04		4 lata (APN311-202)
DSA 05	Próg „wyleczenia” = 5 lat	
DSA 06	Wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski: ekstrapolacja	
DSA 07	Względna redukcja wagi użyteczności określona przy uwzględnieniu danych z UK (0,96)	
DSA 08	Metoda oceny wag użyteczności w badaniach [60], [62]	HUI 3 [60], [62]
DSA 09		HUI 2 [62], HUI 3 [60]
DSA 10	Ryzyko zdarzeń niepożądanych na podstawie wyników badania APN311-202	



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 11	Perspektywa wspólna	
DSA 12	Koszt leków szpitalnych na podstawie [45]	
DSA 13	Cena leku Proleukin® na podstawie opinii eksperta	
DSA 14	Zużycie Qarziba®: całe fiołki u wszystkich pacjentów – na podstawie średniej pow. ciała	
DSA 15	Zużycie Qarziba®: całe fiołki u wszystkich pacjentów, zgodnie z danymi pacjentów z badania APN311-302	
DSA 16	Model OS – wnioskowana technologia	Nieliniowy
DSA 17		Wykładniczy
DSA 18		Weibull'a
DSA 19		Gompertz'a
DSA 20		Log-logistyczny
DSA 21		Log-normalny
DSA 22		Najlepsze dopasowanie
DSA 23	Model OS – komparator	Nieliniowy
DSA 24		Wykładniczy
DSA 25		Weibull'a
DSA 26		Gompertz'a
DSA 27		Log-logistyczny
DSA 28		Log-normalny
DSA 29		Najlepsze dopasowanie
DSA 30	Model EFS – wnioskowana technologia	Nieliniowy
DSA 31		Wykładniczy
DSA 32		Weibull'a
DSA 33		Gompertz'a
DSA 34		Log-logistyczny
DSA 35		Log-normalny
DSA 36		Najlepsze dopasowanie
DSA 37	Model EFS – komparator	Nieliniowy
DSA 38		Wykładniczy
DSA 39		Weibull'a
DSA 40		Gompertz'a
DSA 41		Log-logistyczny
DSA 42		Log-normalny
DSA 43		Najlepsze dopasowanie
DSA 44	Koszt podawania	-30%
DSA 45		+30%
DSA 46	Koszt diagnostyki i monitorowania	-30%
DSA 47		+30%
DSA 48	Koszt dodatkowych leków stosowanych z wnioskowaną technologią	-30%
DSA 49		+30%
DSA 50	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	-30%
DSA 51		+30%
DSA 52	Koszt stanu „EFS” / „Stable”	-30%
DSA 53		+30%
DSA 54	Brak kosztu leczenia dla całego stanu „Failure” / „Progresja/nawrót”	
DSA 55	Uwzględnienie maksymalnego okresu leczenia w stanie „Failure” / „Progresja/nawrót” na poziomie 1 roku	
DSA 56	Koszt stanu „Failure” / „Progresja/nawrót” w 1. roku obecności pacjenta: zgodnie z założeniami modelu	



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
	oryginalnego (topotekan + cyclophosphamid + filgrastym)	
DSA 57	Koszt stanu „Failure” / „Progresja/nawrót” w 1. roku obecności pacjenta:: irinotecan+temozolomid	
DSA 58	Koszt stanu „Failure” / „Progresja/nawrót”	-30%
DSA 59		+30%
DSA 60	Redukcja wagi użyteczności stanu „EFS” / „Stable”	0
DSA 61		0,15
DSA 62	Redukcja wagi użyteczności stanu „Failure” / „Progresja/nawrót”	0
DSA 63		0,67
DSA 64	Wzrost ryzyka zgonu w stanie „Stable”	95% LCI
DSA 65		95% UCI
DSA 66	Wzrost ryzyka zgonu w stanie „Failure” / „Progresja/nawrót” (vs. „Stable”)	0
DSA 67		1,8
DSA 68	Odsetek mężczyzn	0
DSA 69		1
DSA 70	Ryzyko zdarzeń niepożądanych – wnioskowana technologia	95% LCI
DSA 71		95% UCI
DSA 72	Ryzyko zdarzeń niepożądanych – komparator	95% LCI
DSA 73		95% UCI
DSA 74	Wejściowy wiek	minimum
DSA 75		maksimum
DSA 76	Wejściowa masa i powierzchnia ciała	minimum
DSA 77		maksimum
DSA 78	% stosowania wnioskowanej technologii w ramach bardziej intensywnego schematu podawania (5 dni)	0,5
DSA 79		1
DSA 80	% stosowania wnioskowanej technologii z IL-2	0
DSA 81		0,5
DSA 82		1
DSA 83	Podgrupa pacjentów (wpływa na zmianę danych klinicznych)	Nawrotowi
DSA 84		Oporni
DSA 85		Nawrotowi i oporni
DSA 86	Przeżycie na terapii wnioskowaną technologią	Estymatory EFS
DSA 87	Wariant 2. Oceny różnic w OS między interwencjami: HR i OS dla komparatora (nie dotyczy MAIC)	
DSA 88	Wariant 2. Oceny różnic w OS między interwencjami: HR i OS dla wnioskowanej technologii (nie dotyczy MAIC)	
DSA 89	Brak możliwości wyleczenia NBL (brak drugiej części modelu)	
DSA 90	Koszt podawania IL-2 i pobytu w szpitalu na poziomie kosztu świadczenia JGP P29	

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych za wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych, ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych

---

parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „Data”).

### **3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Tabela 14. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analizy	Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	139 953 PLN za QALYG	Wytyczne AOTMiT [1]
Horizont czasowy	Dożywni, 90 lat	Założenia, Wytyczne AOTMiT [1]
Prób wyleczenia	10 lat (brak możliwości nawrotu/progresji po tym okresie)	Założenia, [82], [106], [108]
Możliwość wyleczenia w grupie R/R	tak	Założenia, [106], [108]
Maksymalny okres chemioterapii w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”)	FL: 1 rok R/R: brak limitu	Założenia, [106], [108]
Schemat wnioskowanej technologii	5 cykli (obserwacja w badaniu [109] od 2 cyklu stosowania kwasu 13-cis-retinowego): dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (FL: 0%; R/R: 100%)	Założenia, [106], [108]
Komparator	6 cykli (obserwacja w badaniu [63] od 1 cyklu stosowania kwasu 13-cis-retinowego): kwas 13-cis-retinowy, zgodnie z danymi klinicznymi	Założenia, [1], [40]
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Nowa, osobna w części B Wykazu	Założenia, [1], [30], [40]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatne	Założenia, [30], [40]
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii		
Ocena zużycia wnioskowanej technologii	Tylko wykorzystana część fiolki	Założenia, [37], [40]
Wariant oceny EFS i OS w ramach 1. części modelu (przed progiem „wyleczenia”)	Wariant 1. Osobne model przeżycia dla wnioskowanej technologii i komparatora (brak uwzględnienia HR)	Założenia, [82], [106]
Parametry modeli parametrycznych przeżycia		Wnioskodawca, [106], [108]; MAIC i porównane pośrednie wyników badania APN311-202 i badania Garaventa i wsp., 2009 [64] – dane opisane w [41]

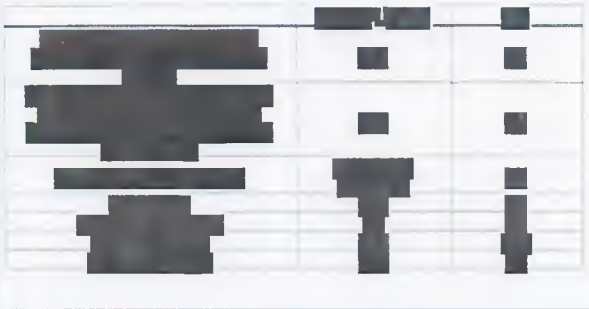



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło						
Przeżycie na terapii wnioskowanej technologii								
Koszt kwasu 13-cis-retinowego	3,02 PLN za 20 mg	[37]						
Koszt IL-2	1 227,73 PLN	<a href="https://cena.sprawdzlelek.pl/proleukin/">https://cena.sprawdzlelek.pl/proleukin/</a>						
Koszt podawania porównywanych interwencji								
Koszt dodatkowych leków stosowanych łącznie	Założono, że koszt leków przeciwbólowych (morfiny i nieopioidowych), roztworu albuminy i soli fizjologicznej rozliczany będzie w ramach świadczeń pobytowych. Jako dodatkowy koszt uwzględniono wyłącznie koszt preparatów gabapentyny (1 opakowanie na cykl; 48,28 PLN) i leków przeciwhistaminowych (1 opakowanie preparatów cetyryzyny na cykl; 9,81 PLN).	Założenia, [57], [71], [106], [108]						
Koszt diagnostyki i monitorowania	11 369,50 PLN za cały kurs leczenia 660,53 PLN na cykl w grupie badanej	Założenia, [57] [71]						
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie niepożądane</th> <th>Koszt (NFZ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ból (w tym ból brzucha, kończyn, pleców, w klatce piersiowej lub bóle stawów)</td> <td>540,80 PLN</td> </tr> <tr> <td>Nadwrażliwość (w tym niedociśnienie, pokrzywka,</td> <td>540,80 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Zdarzenie niepożądane	Koszt (NFZ)	Ból (w tym ból brzucha, kończyn, pleców, w klatce piersiowej lub bóle stawów)	540,80 PLN	Nadwrażliwość (w tym niedociśnienie, pokrzywka,	540,80 PLN	Założenia, [71], [106]
Zdarzenie niepożądane	Koszt (NFZ)							
Ból (w tym ból brzucha, kończyn, pleców, w klatce piersiowej lub bóle stawów)	540,80 PLN							
Nadwrażliwość (w tym niedociśnienie, pokrzywka,	540,80 PLN							

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																
	skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne) Zespół przecieku kapilarnego -1 348,05 PLN Choroby oka 70,43 PLN Neuropatia obwodowa 548,85 PLN Gorączka, infekcje 540,80 PLN Wymioty, biegunka 640,63 PLN																	
Koszt dodatkowej opieki – stan „EFS” i stan „Stable”	15 336,00 PLN w 1. roku, 7 635,00 PLN w 2. roku i 3 801,00 PLN w kolejnych latach	Założenia, [71]																
Koszt dodatkowej opieki i leczenia nawrotu – stan „Failure” / „Progresja/nawrót”	1) średni koszt leczenia pacjentów przebywających w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) nie dłużej niż 1 rok jest sumą następujących składowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 928,73 PLN na każdy m<sup>2</sup> powierzchni ciała pacjenta w trakcie miesiąca;</li> <li>• 6,54 PLN na każdy kg masy ciała pacjenta w trakcie miesiąca;</li> <li>• 14 300,86 PLN w trakcie miesiąca.</li> </ul> 2) średni koszt opieki pacjentów przebywających w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) dłużej niż 1 rok wyniesie 476,50 PLN miesięcznie	Założenia, [71]																
Redukcja wagi użyteczności stanu „EFS” / „Stable”	8,1% (HUI-2)	Założenia, [58], [60],																
Redukcja wagi użyteczności stanu „Failure” / „Progresja/nawrót”	42,1% (HUI-2)	Założenia, [58], [62],																
Waga użyteczności osób z populacji generalnej Polski	Brak intra- i ekstrapolacji <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek</th> <th>Waga użyteczności</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Do 24 lat</td> <td>0,968</td> </tr> <tr> <td>25-34</td> <td>0,962</td> </tr> <tr> <td>35-44</td> <td>0,943</td> </tr> <tr> <td>45-54</td> <td>0,903</td> </tr> <tr> <td>55-64</td> <td>0,861</td> </tr> <tr> <td>65-74</td> <td>0,815</td> </tr> <tr> <td>75+</td> <td>0,730</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek	Waga użyteczności	Do 24 lat	0,968	25-34	0,962	35-44	0,943	45-54	0,903	55-64	0,861	65-74	0,815	75+	0,730	[58]
Wiek	Waga użyteczności																	
Do 24 lat	0,968																	
25-34	0,962																	
35-44	0,943																	
45-54	0,903																	
55-64	0,861																	
65-74	0,815																	
75+	0,730																	
Wzrost ryzyka zgonu dla stanu „EFS” / „Stable” vs. ryzyko osób z populacji generalnej	5,6-krotne	[59]																

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Wzrost ryzyka zgonu dla stanu „Failure” / „Progresja/nawrót” vs. ryzyka stanu „EFS” / „Stable”	90%	Założenia,
Bazowe ryzyko zgonu	Trwanie życia Polaka w 2017 roku; tabela 6.	[49]
Odsetek pici męskiej w populacji	55%	Założenia, [71]
Ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych		Założenia, [57], [63],
Wejściowa charakterystyka populacji pacjentów		APN311-302 i APN311-202 [41]

Szczegóły dotyczące w/w parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel 2016 zawierającym model decyzyjny.



#### 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

##### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Qarziba® w odniesieniu do komparatora przedstawiono w tabelach poniżej.

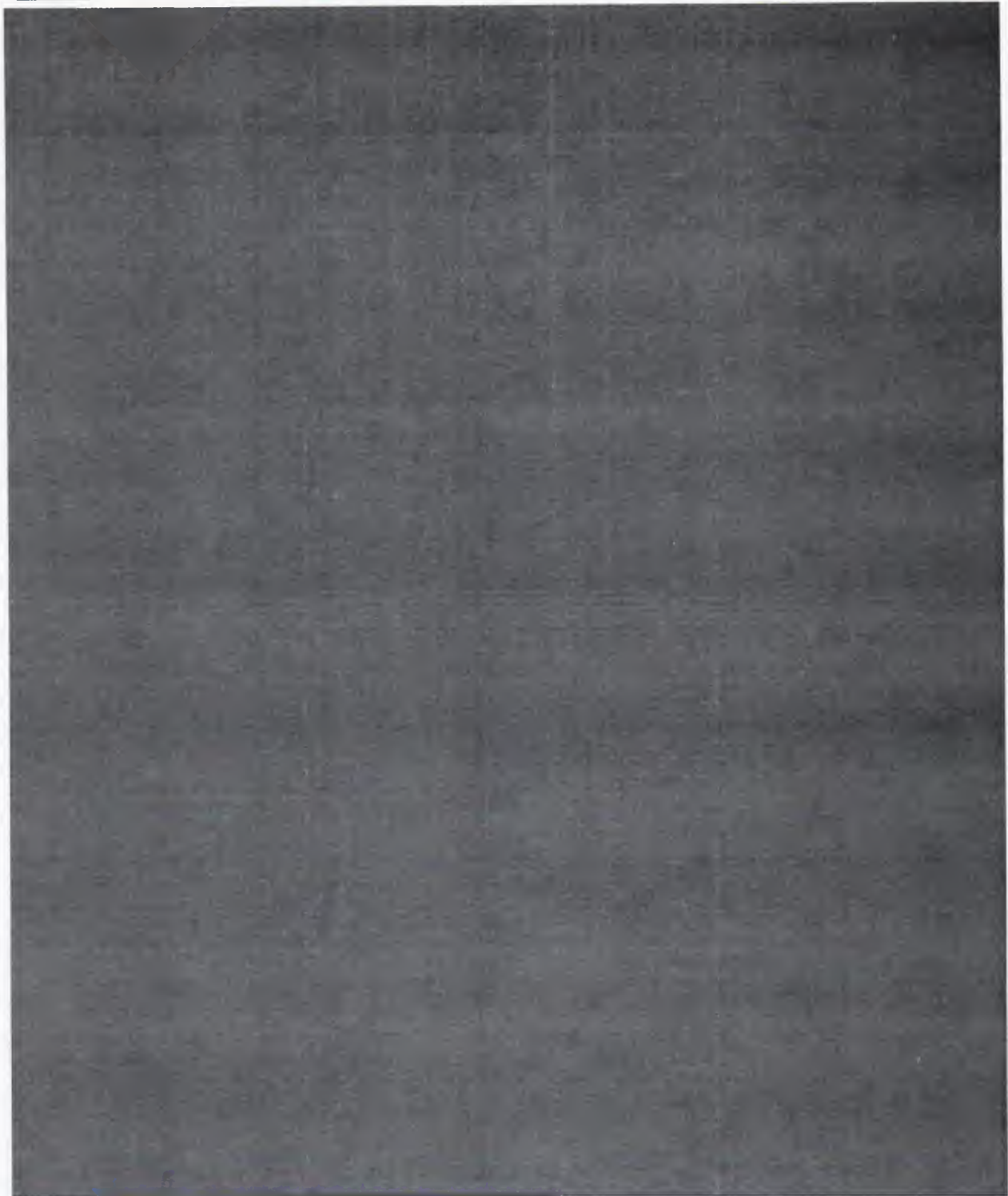
W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Qarziba® w leczeniu nerwiaka zarodkowego jest:

[Redacted text block]

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów z grupy FL [Redacted text block]

Wyniki analizy podstawowej świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii jest [Redacted text block]

[Redacted text block]



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.

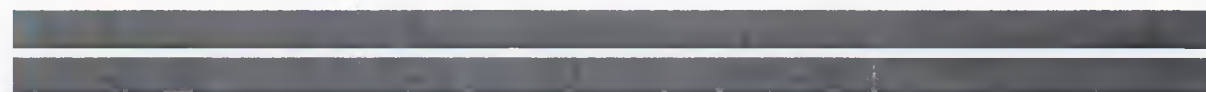


## **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

### **4.2.1. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „DSA FL” i „DSA RR” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego opracowania (aneks, tabela 23. i tabela 24.).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.







Najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności zaobserwowano w przypadku:

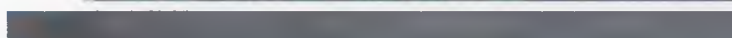
- zmiany wysokości stóp dyskontowych (zmiana ICER od -56% do -36% wartości z analizy podstawowej);
- skrócenia horyzontu czasowego analizy (zmiana ICER od +341% do +718%);
- zmiany momentu wyleczenia choroby (zmiana ICER równa +68%);
- uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części fiołki (zmiana ICER od +29% do +39%);
- uwzględnienia opcjonalnych parametrycznych modeli przeżycia wolnego od zdarzeń i przeżycia całkowitego (zmiana ICER od -19% do +206%);
- uwzględnienia alternatywnego źródła informacji na temat różnic w skuteczności porównywanych interwencji, tj. wyników porównania z historyczną grupą kontrolną R1 (zmiana ICER równa +38%);
- zmiany wysokości wejściowej masy i powierzchni ciała pacjenta (zmiana ICER od -40% do +167%).







Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.



## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji [41]. Dostępne dowody naukowe wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem. Niemniej jednak ze względu na charakter analizowanej jednostki chorobowej (choroba rzadka) oraz obecność badania randomizowanego dla analogicznej technologii lekowej [63] nie jest możliwe przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego dla wnioskowanej technologii względem grupy kontrolnej ze względów etycznych.

Brakuje również dowodów naukowych wskazujących na długookresową (powyżej 70 miesięcy) skuteczność wnioskowanej technologii i potwierdzenie możliwości wyleczenia pacjentów z analizowanej populacji [41]. Dostępne dowody naukowe obejmujące przede wszystkim analizy porównawcze wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz wyników zdrowotnych historycznych grup kontrolnych obarczone mogą być znaczną niepewnością z uwagi na odmienne protokoły leczenia porównywanych pacjentów (np. aktualnie stosowany schemat chemioterapii BuMel zamiast chemioterapii CEM [106]) oraz różnice w ich charakterystykach klinicznych. Niemniej jednak niniejszą analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu najbardziej wiarygodnych danych z dostępnych [41]. W/w ograniczenia wynikają przede wszystkim z charakteru analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni chorujący na rzadką chorobę). Dodatkowo badania, których wyniki uwzględniono w analizie zostały zaprojektowane przez klinicystów w celu uzyskania informacji na temat praktyki klinicznej, odzwierciedlają bardziej pragmatyczne podejście i odzwierciedlają praktykę kliniczną w większym stopniu niż losowe kontrolowane badania.

Ograniczeniem są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z nerwiakiem zarodkowym w Polsce. Niemniej jednak uwzględnione w opracowaniu informacje uzyskano od czołowego eksperta klinicznego w zakresie leczenia nerwiaka zarodkowego w Polsce. Ośrodek eksperta prowadzi również rejestr leczenia nerwiaka zarodkowego w Polsce (ekspert ma dostęp do danych z innych ośrodków medycznych), co również zwiększa wiarygodność wykorzystanych informacji.

Co więcej, nie wszystkie korzyści związane z wnioskowaną technologią można zmierzyć i nie zostały one uwzględnione w modelowaniu. Przykładowo, nie było możliwe uwzględnienie szerszych korzyści społecznych ze stosowania wnioskowanej technologii (np. koszty pośrednie). Kolejnym ograniczeniem była jakość dowodów naukowych dotyczących wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.



Wynika to z charakteru analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni chorujący na rzadką chorobę), w której praktycznie nie jest możliwa wiarygodna estymacja wag użyteczności i/lub zmian tych wartości w długoterminowej perspektywie.

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Wykorzystany 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.

### **6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ**

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne [82], [106], [108] oceniające stosowanie dinutuksymabu w leczeniu nerwiaka zarodkowego.

Wyniki walidacji konwergencji modelu analizy kosztów-użyteczności (por. scenariusze DSA 85 i DSA 86 analizy wrażliwości) oraz modelu oryginalnego [106] wykazały wysoką zbieżność (por. rozdział 12.2.). W ramach porównania z innymi modelami dla wnioskowanej technologii ustalono, że najwyższy wpływ na wysokość ICER mają założenia związane z oceną zużycia wnioskowanej technologii (tylko wykorzystana część fiołki lub pełne fiołki na leczenie danego pacjenta) oraz założenia dotyczące wysokości stóp dyskontowych (np. wyniki [82] prezentowano tylko dla 3,5% stóp dyskontowych, podczas gdy wyniki [106] – dla 1,5% stóp dyskontowych).

Podsumowując uznano, że zarówno charakter przeprowadzonej analizy (struktura modelu, założenia) jak i jej wyniki i wnioski odzwierciedlają założenia i wnioski analogicznych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



### 6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

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

Model oryginalny został pozytywnie zwalidowany przez ekspertów klinicznych leczących pacjentów z analizowanej populacji [106], [108]. Część danych wejściowych modelu została określona na podstawie danych uzyskanych od eksperta klinicznego.

## 7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Qarziba® w leczeniu nerwiaka zarodkowego.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje od eksperta klinicznego. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii wyłącznie w ramach badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę.

Za finansowaniem produktu leczniczego Qarziba® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci nie mają w chwili obecnej żadnej alternatywy terapeutycznej.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wnioskowana technologia jest jedyną terapią zarejestrowaną w Unii Europejskiej w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka i nawrotowego lub opornego nerwiaka zarodkowego. Jest to jedyny dostępny w Europie lek, który może zaspokoić potrzebę standardowej immunoterapii w ramach leczenia podtrzymującego nerwiaka zarodkowego.

[REDACTED]

Ustalono, że dodanie produktu leczniczego Qarziba® do opieki medycznej pacjentów z nerwiakiem zarodkowym jest:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów z grupy FL [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]

Najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICER) zaobserwowano w przypadku zmiany wysokości stóp dyskontowych, założeń określających efekty kliniczne porównywanych interwencji pod postacią przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą i przeżycia całkowitego oraz parametrów wpływających na zużycie wnioskowanej technologii (powierzchnia ciała, uwzględnienie kosztu niewykorzystanej części fiołki).

[REDACTED]

Do ograniczeń modelu zakwalifikowano fakt, iż nie wszystkie korzyści związane z wnioskowaną technologią można zmierzyć i nie zostały one uwzględnione w modelowaniu. Przykładowo, nie było możliwe uwzględnienie szerszych korzyści społecznych ze stosowania wnioskowanej technologii (np. koszty pośrednie). Kolejnym ograniczeniem była jakość dowodów naukowych dotyczących wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji. Wynika to z charakteru analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni chorujący na rzadką chorobę), w której praktycznie nie jest możliwa wiarygodna estymacja wag użyteczności i/lub zmian tych wartości w długoterminowej perspektywie.

Za finansowaniem produktu leczniczego Qarziba® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne.

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii wyłącznie w ramach badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę. Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji; chorzy z analizowanej grupy będą mogli korzystać z opcji

---

terapeutycznej przedłużającej życie względem historycznej kontroli (przedłużenie przeżycia całkowitego z szacunkowym NNT na poziomie 7 [40]), przy braku alternatywy terapeutycznej.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: cze 2018).
- [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 zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (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, Pawelek 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-b 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.
- [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/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: cze 2018).
- [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](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. M.P.2018.1054.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.39).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: cze 2018).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: cze 2018).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, cze 2018 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, cze 2018 roku.
- [42] Komunikat DGL 23-03-2018. 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 grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. 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 grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [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](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: lut 2018).
- [45] Komunikat DGL z 25-03-2019. 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 grudnia 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [46] NBP. Kursy średnioważone walut obcych w złotych (Tabela A). <http://www.nbp.pl>
- [47] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja maj 2018. <https://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/Wytyczne+aktualizacja+maj+2018r>
- [48] Statystyki JGP, 2016. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
- [49] GUS. Trwanie życia w 2017 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-2,12.html>.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] 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.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: cze 2018).
- [55] GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>
- [56] Estymator. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. [www.estymator.com.pl](http://www.estymator.com.pl)
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Qarziba (Dinutuximab beta EUSA). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003918/WC500227724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003918/WC500227724.pdf)
- [58] 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
- [59] Laverdière C, Liu Q, Yasui Y, Nathan PC, Gurney JG, Stovall M, Diller LR, Cheung NK, Wolden S, Robison LL, Sklar CA. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Aug 19;101(16):1131-40.
- [60] Portwine C, Rae C, Davis J, Teira P, Schechter T, Lewis V, Mitchell D, Wall DA, Pullenayegum E, Barr RD. Health-Related Quality of Life in Survivors of High-Risk Neuroblastoma After Stem Cell Transplant: A National Population-Based Perspective. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Sep;63(9):1615-21.
- [61] Rebholz CE, Reulen RC, Toogood AA, Frobisher C, Lancashire ER, Winter DL, Kuehni CE, Hawkins MM. Health care use of long-term survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 1;29(31):4181-8.
- [62] Barr RD, Simpson T, Whitton A, Rush B, Furlong W, Feeny DH. Health-related quality of life in survivors of tumours of the central nervous system in childhood--a preference-based approach to measurement in a cross-sectional study. *Eur J Cancer.* 1999 Feb;35(2):248-55.
- [63] Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, Smith M, Anderson B, Villablanca JG, Matthay KK, Shimada H, Grupp SA, Seeger R, Reynolds CP, Buxton A, Reisfeld RA, Gillies SD, Cohn SL, Maris JM, Sondel PM; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1324-34.
- [64] Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, Dau D, Manzitti C, Conte M, Casale F, Viscardi E, Bianchi M, D'Angelo P, Zanazzo GA, Luksch R, Favre C, Tamburini A, Haupt R. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2835-42.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [66] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [67] Katalog produktów odrębnych. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [68] Katalog produktów do sumowania. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 14/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [69] Katalog radioterapii. Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [71] Ankieta uzyskana w ramach badania kwestionariuszowego oraz uzupełnienia przesłane przez eksperta. Data on file.
- [72] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [73] Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia. Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [74] Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia. Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [75] Katalog produktów TISS. Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)



- [76] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [77] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl>
- [78] GUS. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30.06.2017 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-06-2017-r-6,22.html>
- [79] Rarecare. RARECARE database [Online]. Available: <http://dcnapp4.dcn.ed.ac.uk/rcnet/searchpage.aspx>
- [80] Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2202-11.
- [81] Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CA, Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42(13):2081-91.
- [82] ERG. Dinutuximab for treating high-risk neuroblastoma [ID 799]. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1420608>
- [83] Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):289-97.
- [84] Kushner BH, Modak S, Kramer K, LaQuaglia MP, Yataghene K, Basu EM, Roberts SS, Cheung NK. Striking dichotomy in outcome of MYCN-amplified neuroblastoma in the contemporary era. *Cancer*. 2014 Jul 1;120(13):2050-9.
- [85] Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB, Zhang Y, Pearson AD, Matthay KK, Monclair T, Ambros PF, Cohn SL; International Neuroblastoma Risk Group. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):365-70.
- [86] Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, Maris JM, London WB, Buxton A, Stram D, Castleberry RP, Shimada H, Sandler A, Shamberger RC, Look AT, Reynolds CP, Seeger RC, Matthay KK; Children's Oncology Group. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1313-23.
- [87] Szychot E, Peregud-Pogorzelski J, Wawryków P, Brodkiewicz A. Evidence for the efficacy of immunotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Sep 28;70(0):1001-1004.
- [88] London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Van Ryn C, Naranjo A, Park JR. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer*. 2017 Dec 15;123(24):4914-4923.
- [89] Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF, Stevens JL, Harlan LC. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Oct 17:1-11.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dz.U. L 136 z 30.4.2004*, str. 34—57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [94] Yanik GA, Villablanca JG, Maris JM, Weiss B, Groshen S, Marachelian A, Park JR, Tsao-Wei D, Hawkins R, Shulkin BL, Jackson H, Goodarjian F, Shimada H, Courtier J, Hutchinson R, Haas-Koga D, Hasenauer CB, Czarnecki S, Katzenstein HM, Matthay KK. 131I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Apr;21(4):673-81.
- [95] Katherine K. Matthay, Brian H. Kushner. Chapter 12. Treatment of Relapsed and Refractory Neuroblastoma. In: Nait-Kong V, Cheung, Susan L. Cohn. *Neuroblastoma*. 2006. [eknygos.lsmuni.lt/springer/309/193-211.pdf](http://eknygos.lsmuni.lt/springer/309/193-211.pdf)
- [96] Pasqualini C, Dufour C, Goma G, Raquin MA, Lapiere V, Valteau-Couanet D. Tandem high-dose chemotherapy with thiotepa and busulfan-melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Feb;51(2):227-31.
- [97] Cheung NK, Kushner BH, LaQuaglia M, Kramer K, Gollamudi S, Heller G, Gerald W, Yeh S, Finn R, Larson SM, Wuest D, Byrnes M, Dantis E, Mora J, Cheung IY, Rosenfield N, Abramson S, O'Reilly RJ. N7: a novel multi-modality therapy of high risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Jan;36(1):227-30.
- [98] Herron-Cologna R. Children With Neuroblastoma Improve With Double Stem Cell Transplant. *Oncology Times*: July 25th, 2016 - Volume 38 - Issue 14 - p 24 doi: 10.1097/01.COT.0000490056.13089.3f
- [99] Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33):5271-6.



- [100] London WB, Frantz CN, Campbell LA, Seeger RC, Brumback BA, Cohn SL, Matthay KK, Castleberry RP, Diller L. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 20;28(24):3808-15.
- [101] Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, Kretschmar C, Cohn SL. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):208-13.
- [102] Venkatramani R, Malogolowkin M, Davidson TB, May W, Sposto R, Mascarenhas L. A phase I study of vincristine, irinotecan, temozolomide and bevacizumab (vitb) in pediatric patients with relapsed solid tumors. *PLoS One.* 2013 Jul 22;8(7):e68416.
- [103] Kushner BH, Modak S, Kramer K, Basu EM, Roberts SS, Cheung NK. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma: a high-dose salvage regimen and review of the literature. *Cancer.* 2013 Feb 1;119(3):665-71.
- [104] Sharp SE, Trout AT, Weiss BD, Gelfand MJ. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics.* 2016 Jan-Feb;36(1):258-78.
- [105] Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med.* 1999;341(16):1165-73.
- [106] ERG. Dinutuximab beta for treating high-risk neuroblastoma [ID910]. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1519402/#/>
- [107] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407
- [108] NICE. Dinutuximab beta. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10069/documents>
- [109] Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Laureys G, Brock P, Michon JM, Owens C, Trahair T, Chan GCF, Ruud E, Schroeder H, Beck Popovic M, Schreier G, Loibner H, Ambros P, Holmes K, Castellani MR, Gaze MN, Garaventa A, Pearson ADJ, Lode HN. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1617-1629.
- [110] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, cze 2018 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Wejściowa charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji.....	13
Tabela 2. Powierzchnia i masa ciała osób z populacji generalnej Polski. ....	15
Tabela 3. Parametry modeli EFS i OS uwzględnione w analizie podstawowej. ....	25
Tabela 4. Przeżycie na terapii wnioskowaną technologią w ramach badań klinicznych [40]. ....	26
Tabela 5. Ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych. ....	27
Tabela 6. Roczne prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej [49]. ....	29
Tabela 7. Wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski [58]. ....	33
Tabela 8. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. ....	36
Tabela 9. Koszt jednostkowy leków [37], [45]. ....	37
Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Qarziba®. ....	38
Tabela 11. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	43
Tabela 12. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości. Grupa FL. ....	44
Tabela 13. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości. Grupa R/R. ....	46
Tabela 14. Parametry i założenia analizy podstawowej. ....	50
Tabela 15. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna. ....	54
Tabela 16. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: ceny progowe Qarziba®, 20 mg. ....	55
Tabela 17. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej. ....	61
Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 29.06.2018). ....	77
Tabela 19. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE. ....	83
Tabela 20. 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 29.06.2018). ....	84
Tabela 21. Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. ....	88
Tabela 22. Eksperti, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze. ....	89
Tabela 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Grupa FL. ....	90
Tabela 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Grupa R/R. ....	93
Tabela 25. 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. ....	98

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa. Stan „Failure” – to stan „Progresja/nawrót”; stan „Dead” – to stan „Zgon”; Stan „Stable” – to stan uwzględniający pacjentów bez zdarzeń związanych z NBL w trakcie pierwszej części modelowania (EFS).....	23
Rysunek 2. Odsetek pacjentów z badania APN311-302 [41] będących w stanie „Progresja/nawrót” przez okres do 1 roku oraz powyżej roku. ....	28
.....	
.....	
.....	
Rysunek 7. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	79
Rysunek 8. 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. ....	87



## 12. ANEKS

### 12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu [106] decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby nie aktualizowane do marca 2015 roku), *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 (bazę raportów HTA; [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z nerwiakiem zarodkowym – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z nerwiakiem zarodkowym,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

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 chorobę (lub interwencję), 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*).

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

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

Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 29.06.2018).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja PubMed: "Neuroblastoma"[Mesh] OR neuroblastoma[tiab] EMBASE.com: neuroblastoma/exp OR neuroblastoma:ab,ti	39 285	50 162
#2	Interwencja dinutuximab OR garziba OR 'ch14.18' OR unituxin OR 'ch14.18/CHO'	87	365
#3	Punkty końcowe galy OR qaly OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrgol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	424 545	661 298
#4	Metoda pomiaru hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	103 790	8319
#5	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	5	0
	Suma rekordów	5	5
	Liczba unikatowych rekordów:		5
	Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz <i>Cochrane Library</i> dla składowych wyrażen z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukiwania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		2
	Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2017, 1979 – 1990 i prePBL): NERWTAK+ JAKOŚĆ ŻYCIA		0
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		7
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		7
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		7
	Liczba wyników odrzuconych na podstawie opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):		4
	sumarycznie**:		0

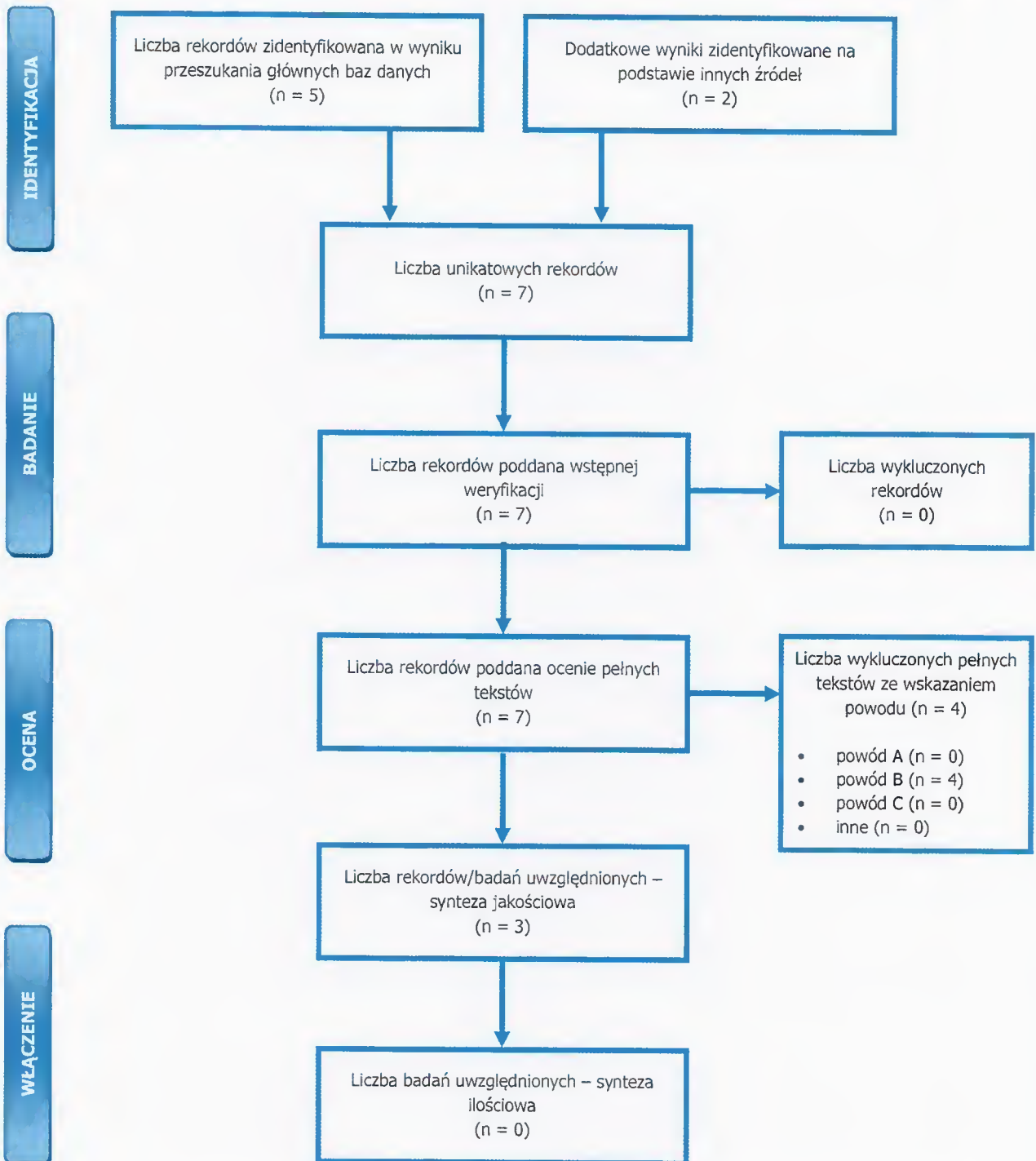


Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarizba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Kwerendy		Wynik
etapie pełnych tekstów:	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	4 (PMID: 19255309, 17343959, 16830322, 12148949)
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0
	inne:	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		3 [60], [82], [106]

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



Rysunek 7. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie pierwotne [60], którego wyniki zostały już uwzględniane w modelu oryginalnym [106]. Tym samym uznano, że źródła danych wykorzystanych w modelu zaadaptowanym do warunków polskich odzwierciedlają aktualny stan

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



wiedzy na temat nerwiaka zarodkowego. Zidentyfikowano także dwa opracowania wtórne [82], [106] uwzględniające założenia jak w modelu opisanym w części zasadniczej niniejszego opracowania.

## 12.2. 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](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *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](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* ([link.springer.com/journal/41669](http://link.springer.com/journal/41669)), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* ([www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* ([www.jhpor.com/](http://www.jhpor.com/)), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), portal AOTMIT 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.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania dinutuksymabu w leczeniu nerwiaka zarodkowego (por. rozdział 2.3.).

### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania dinutuksymabu (alfa lub beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego,



- 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 istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak dinutuksymabu alfa lub dinutuksymabu beta),
- 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 wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

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.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtru NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu [embase.com](http://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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



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 19. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [107]
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	(economics\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoconomics\$.ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR priding[tiab] OR pharmacoconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoconomics\$.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	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	ch14.18/CHO			
#2	<p><b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b></p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((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]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost\$:ab,ti OR costs\$:ab,ti OR costly\$:ab,ti OR costing\$:ab,ti OR price\$:ab,ti OR prices\$:ab,ti OR pricing\$:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy\$:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	728 963	1 000 449
#3	<p>Podsumowanie</p> <p>CRD: #1 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	1	1	11
Suma rekordów			13	
Liczba unikatowych rekordów:			13	
Dodatkowe źródła informacji*:			2	

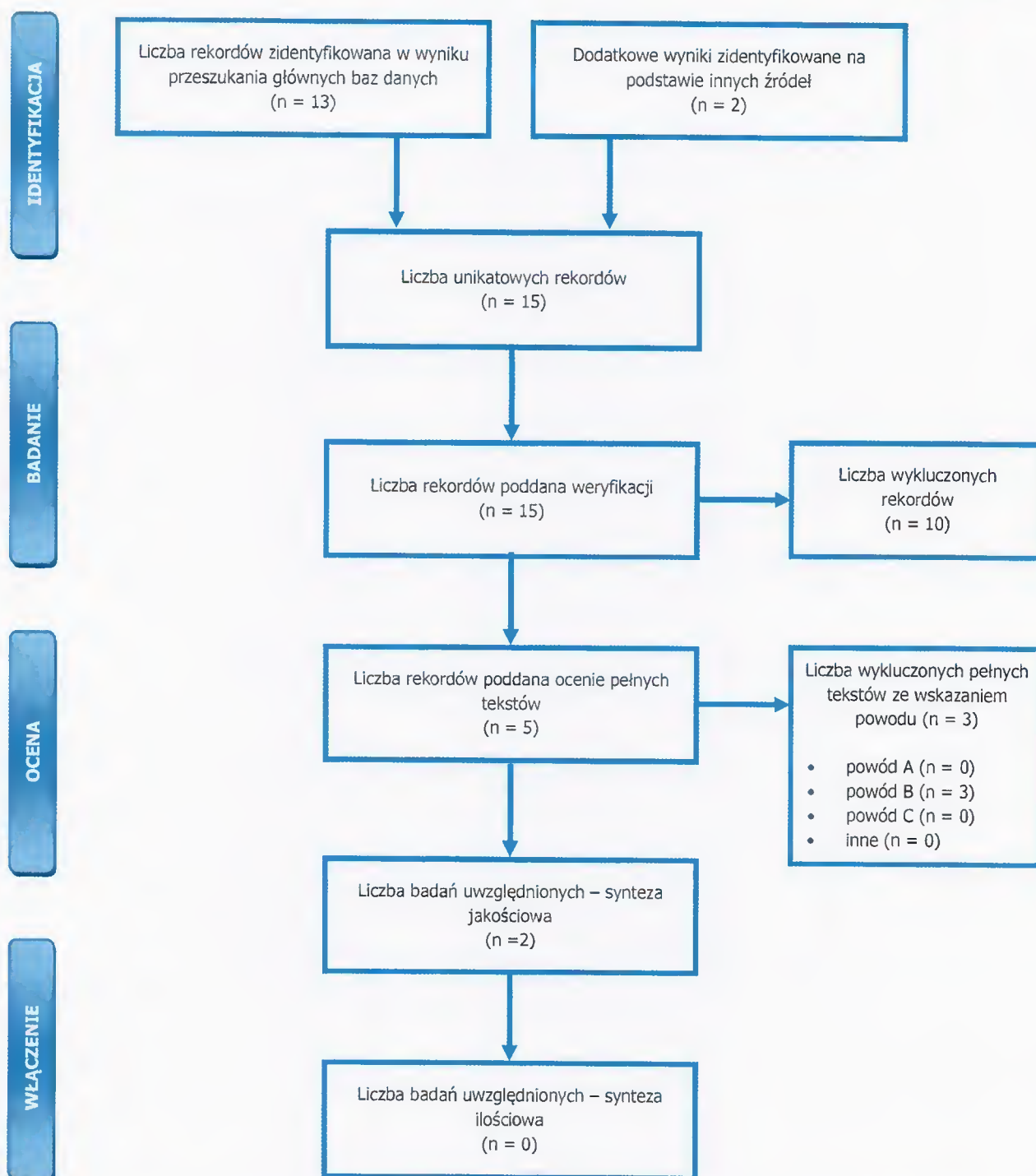
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		15	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		15	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		5	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		3	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		3	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0	
	• inne:		0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2 [82], [106]	

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażenia dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).





Rysunek 8. 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.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwa opublikowane badania ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego: raport z oceny modeli ekonomicznych dla Unituxin® i Qarziba® przeprowadzonych przez grupę ekspertów z Wielkiej Brytanii na zlecenie NICE [82], [108].

Podstawowe wyniki i metody zidentyfikowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.**

Badanie	Metody	Wyniki badania
<p>[82] (badanie finansowane przez United Therapeutics)</p>	<p>Wskazanie / populacja: NBL FL                      Interwencje: dinutuksymab                      Warunki: Wielka Brytania                      Perspektywa: płatnik publiczny                      Waluta: GBP                      Kategorie kosztu: bezpośrednie medyczne                      Skuteczność: uwzględniono różnice w EFS, OS, ryzyku zdarzeń niepożądanych                      Modelowanie: tak, model analogiczny jak w niniejszym opracowaniu                      Źródła danych klinicznych: modele dopasowane do wyników badania Yu 2010 [63]                      Wagi użyteczności: na podstawie [62]                      Horyzont czasowy: 100 lat                      Stopy dyskontowe: 3,5% (efekty) i 3,5% (koszty)</p>	<p><u>Wyniki Wnioskodawcy</u> (próg wyleczenia 5 lat)                      QALYG: 3,71                      ICER: 37423 GBP (176 tys. PLN)</p> <p><u>Wyniki scenariuszy ERG</u> (próg wyleczenia 5 / 10 lat)                      QALYG: 2,05 / 1,54                      ICER: 70296 GBP (331 tys. PLN) / 99699 GBP (469 tys. PLN)</p> <p>Aspekty odpowiadające za różnice: inne dane kliniczne, koszty, stopy dyskontowe</p>
<p>[106], [108] (badanie finansowane przez EUSA Pharma)</p>	<p>Wskazanie / populacja: NBL FL                      Interwencje: dinutuksymab beta                      Warunki: Wielka Brytania                      Perspektywa: płatnik publiczny                      Waluta: GBP                      Kategorie kosztu: bezpośrednie medyczne                      Skuteczność: uwzględniono różnice w EFS, OS, ryzyku zdarzeń niepożądanych                      Modelowanie: tak, model analogiczny jak w niniejszym opracowaniu                      Źródła danych klinicznych: APN311-302 vs. historyczna grupa kontrolna R1                      Wagi użyteczności: na podstawie [60], [62]                      Horyzont czasowy: 90 lat                      Stopy dyskontowe: 1,5% (efekty) i 1,5% (koszty)</p>	<p><u>Wyniki po korektach ERG</u>                      QALYG: 5,22                      ICER: 31366 GBP ~ 148 tys. PLN</p> <p>Walidacja: analogiczne wyniki uzyskano w scenariuszu DSA85 (QALYG: 5,23; ICER: 169 tys. PLN).</p> <p>Aspekty odpowiadające za różnice: trwanie życia, wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski, koszty opieki (np. wyższy koszt diagnostyki i monitorowania leczenia)</p>
<p>Model oryginalny po uwzględnieniu zmian sugerowanych w [106], w tym MAIC [108]</p>	<p>Wskazanie / populacja: NBL FL                      Interwencje: dinutuksymab beta                      Warunki: Wielka Brytania                      Perspektywa: płatnik publiczny                      Waluta: GBP                      Kategorie kosztu: bezpośrednie medyczne                      Skuteczność: uwzględniono różnice w EFS, OS, ryzyku zdarzeń niepożądanych                      Modelowanie: tak model analogiczny jak w niniejszym opracowaniu                      Źródła danych klinicznych: APN311-302 vs. historyczna grupa kontrolna badania Yu 2010 [63] (MAIC)                      Wagi użyteczności: na podstawie [60], [62]                      Horyzont czasowy: 90 lat                      Stopy dyskontowe: 1,5% (efekty) i 1,5%</p>	<p><u>Wyniki po korektach ERG</u>                      QALYG: 6,87                      ICER: 24661 GBP ~ 115 tys. PLN</p> <p>Walidacja: analogiczne wyniki uzyskano w scenariuszu DSA86 (QALYG: 6,66; ICER: 153 tys. PLN).</p> <p>Aspekty odpowiadające za różnice: trwanie życia, wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski, koszty opieki (np. wyższy koszt diagnostyki i monitorowania leczenia)</p>

Badanie	Metody	Wyniki badania
	(koszty)	

### 12.3. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO

Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii i zużycia zasobów medycznych wśród polskich chorych z nerwiakiem zarodkowym, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym wziął udział 1 ekspert kliniczny. Jedyne z Polski posiadający duże doświadczenie ze stosowania wnioskowanej technologii w ramach badań klinicznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z nerwiakiem zarodkowym z wykorzystaniem dinutuksymabu beta).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondenta badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

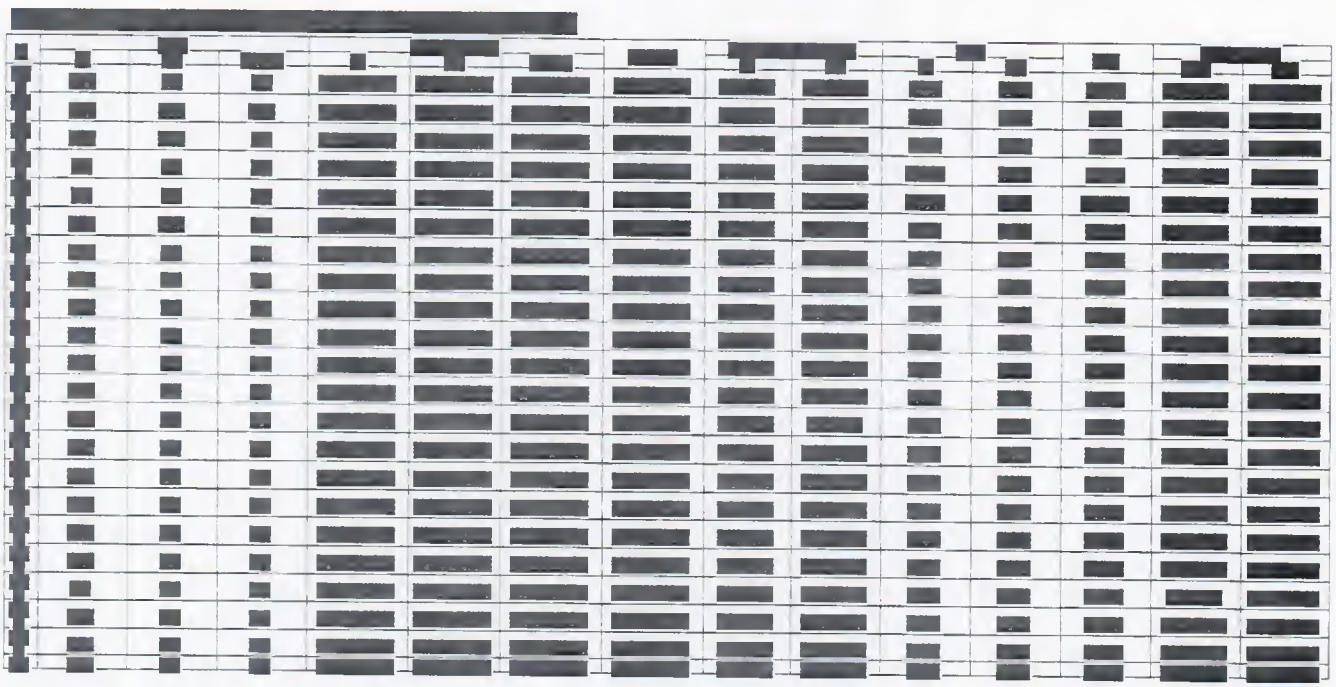
[REDACTED]		

Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej.

Odpowiedzi eksperta, ich opracowanie z syntezą oraz podsumowanie badania zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu. Wypełnione ankiety wraz z dodatkowymi informacjami przesłanymi przez eksperta dołączono do opracowania [71].



#### 12.4. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI





















Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



## 12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 25. 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 <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	maj 2019
	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 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 maja 2019)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje 29 czerwca 2018
§ 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	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
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	Tabela 15-Tabela 16.	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	TAK	Tabela 15-Tabela 16.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.



	technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 15-Tabela 16.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Tabela 15-Tabela 16.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Tabela 15-Tabela 16.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 14.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 14.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Tabela 15-Tabela 16.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3,</li> </ul>	TAK	Tabela 15-Tabela 16.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



	jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?			
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdziały 2.1., 3.6.2.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	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)?			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>§ 5. ust 7.</b>	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			
		TAK	Rozdział 3.8.	-

	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?			
<b>§ 5. ust 8.</b>	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 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	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.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	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:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 19., Tabela 20	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)?</li> </ul>	TAK	Tabela 18.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)??</li> </ul>	TAK	Rysunek 8.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	TAK	Rysunek 7.	-

	dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?			
§ 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 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	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 jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 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 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 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 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą	TAK	Rozdział 2.2.	-



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



	(umożliwiająca dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?			
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiająca dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. 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 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
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 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
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 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultraradkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów



<b>4.1. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	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 3.2., 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	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, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	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 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów	TAK	Rozdział 3.5.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



	zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?			
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	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	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	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 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	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 2.4.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	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	TAK	Rozdział 2.4.	-



	oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?			
<b>4.7. W.AOTM</b>	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 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	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?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie.



	między nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?			
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	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 5.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

<sup>a</sup> 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 AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.