



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Wersja 1.2

Kraków, maj 2019

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	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	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way Hemel Hempstead HP2 4TZ Wielka Brytania	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	9
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	9
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	11
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	14
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	15
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	16
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	18
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	26
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	26
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	29
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	29
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	33
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	33
3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY	33
3.3. WARIANT MINIMALNY	35
3.4. WARIANT MAKSYMALNY	37
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	39
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	42
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	44
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	44
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	44
8. OGRANICZENIA ANALIZY	45
9. DYSKUSJA	46
10. WNIOSKI KOŃCOWE	47
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	48
12. BIBLIOGRAFIA	49
13. SPIS TABEL	54
14. SPIS RYSUNKÓW	55
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	56

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
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 [†]
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna 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
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
R/R	ang. <i>Relapsed or Refractory patient population</i> ; Populacja pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie NBL
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

[†] 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.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) stosowanego w leczeniu: 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).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- V. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Zaobserwowano istotny wpływ na wyniki w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -66% do +17%) oraz wielkości powierzchni ciała pacjentów z analizowanej populacji (od -37% do +145%). [REDACTED]

[REDACTED]

- VI. Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Qarziba® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne. Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy z analizowanej populacji nie mają w chwili obecnej żadnej alternatywy terapeutycznej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu 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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [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 NBL, 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),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.). W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii w ramach badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę [71]. W scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów (stosowanie historycznego komparatora).

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny wielkości populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu: opublikowanych informacji, niepublikowanych informacji dotyczących Polski przekazanych przez eksperta [71] oraz opinii eksperta klinicznego uzyskanych w ramach badania ankietowego (szczegółowe informacje na temat badania kwestionariuszowego oraz jego wyników zamieszczono w rozdziale 12.3. Analizy ekonomicznej [110]).

[REDACTED]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano założenia i wartości parametrów wejściowych modelu decyzyjnego, szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [110].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia, decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Qarziba® ze środków publicznych będzie związane [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Najwyższy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -66% do +17%) oraz wysokości powierzchni ciała pacjentów z analizowanej populacji (od -37% do +145%).

[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 za finansowaniem produktu leczniczego Qarziba® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne.

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

Związany z finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych wzrost wydatków stanowi tylko niewielki ułamek całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację [Redacted text]

[Redacted text block]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej 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. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [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 NBL, 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),

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii w ramach badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę [71]. W scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej i zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [110].

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

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia, decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla

przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ 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].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Qarziba[®] do istniejącej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Qarziba [®]
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Niespełnione. Brak odpowiednika i alternatywy terapeutycznej w Wykazie [37]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Niespełnione. Brak odpowiednika i alternatywy terapeutycznej w Wykazie [37]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Niespełnione. Brak odpowiednika i alternatywy terapeutycznej w Wykazie [37]
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Niespełnione. Brak odpowiednika i alternatywy terapeutycznej w Wykazie [37]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Niespełnione. Brak odpowiednika i alternatywy terapeutycznej w Wykazie [37]

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

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 2. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Qarziba® (poprzednie nazwy: Dinutuximab beta EUSA, Dinutuximab beta Apeiron)
Substancja czynna	Dinutuksymab beta
Kod ATC	L01XC16 (dinutuksymab; nazwa zmieniona na dinutuksymab beta od 2019) [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	8 maj 2017 r.
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania	1 fiolka zawierająca 20 mg
Kategoria dostępności	RpZ
Podmiot odpowiedzialny	EUSA Pharma (UK) Limited
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	osobna, nowa grupa
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatny (art. 14 ustawy [30])

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie dinutuksymabu beta w połączeniu z kwasem cis-13-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 m² 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 fiolki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych. Pominięcie kosztu niewykorzystanej części fiolki sprawia, że wyniki niniejszej analizy nie zależą od schematu podawania wnioskowanej technologii. Niemniej jednak, zgodnie z opinią eksperta klinicznego [71], założeniami modelu oryginalnego [106] 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/m² pow. ciała. Uwzględniono zużycie 100 mg wnioskowanej technologii na m² pow. ciała każdego cyklu leczenia (maksymalnie 500 mg na m²).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt niewykorzystanej części fiolki.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie kwasu 13-cis-retinowego (Isoderm[®] 10MG) w dawce dobowej 160 mg/m² pow. ciała przez 14 dni 35-dniowego cyklu oraz stosowanie IL-2 (Proleukin[®] 18 mln IU) w dawce 6 mln IU/m² 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-2U w grupie 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 [106] 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 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 podstawowej uwzględniono stosowanie IL-2 wśród wszystkich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym.

W ramach analizy ocenę zużycia wnioskowanej technologii (oraz leków jej towarzyszących) dokonano z uwzględnieniem informacji na temat odsetka pacjentów otrzymujących kolejne cykle leczenia w ramach badania APN311-302 (HR-NBL-1; grupa FL) oraz badania APN311-202 (grupa R/R).

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.

Uwzględnione dane dotyczące odsetku przeżycia na terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

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

[Redacted]			

W analizie ekonomicznej wykorzystano odmienne dane dotyczące wnioskowanej technologii (dane z badań APN311-302 i APN311-202 bez korekty względem EFS). Testowano również scenariusz zakładający 100% przeżycie na terapii przez wszystkie cykle leczenia.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Qarziba® w ramach części B „Leki stosowane w ramach programów lekowych” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji uwzględnia współpłacenie świadczeniobiorcy [30].

Co więcej wyniki analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [110] wskazują na nieistotny udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w całkowitych kosztach medycznych pacjentów z analizowanej populacji.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Qarziba[®] w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii). Założono objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod koniec 2019 roku (wejście w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia wprowadzającego wnioskowaną technologię do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) i pierwsze wykorzystanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji na początku 2020 roku. Założono, że pierwszy rok analizy będzie obejmował cały 2020 rok.

Ustalono, że ze względu na charakter wnioskowanej technologii (lek sierocy niemający alternatywy terapeutycznej) oraz aktualne wykorzystanie wśród znacznej części analizowanych pacjentów [71], moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko i na tej podstawie przyjęto, że będzie to okres pierwszych 2 lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia. Zasadność przyjęcia okresu dwuletniego potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Qarziba[®], stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji Ministra Zdrowia. Założono, że już pierwszego roku wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego będą stosować wnioskowaną technologię.

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Qarziba[®] w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono również ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych

scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania dinutuksymabu beta ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii w ramach badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę [71]. W scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów (stosowanie historycznego komparatora – samego kwasu 13-cis-retinowego w dawce 160 mg/m² pow. ciała przez 14 dni każdego cyklu; maksymalnie przez 6 cykli) [110].

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po jego zakończeniu (maksymalnie do końca roku obserwacji).

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [110] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między porównywanymi interwencjami w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z nowotworem i przeżycia całkowitego. W opracowaniu uwzględniono wyłącznie konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Schematy leczenia	kwas 13-cis-retinowy	Qarziba® + kwas 13-cis-retinowy +/- IL-2
Stosowania wnioskowanej technologii	Przyjęto brak możliwości	Tak, u 100% pacjentów z analizowanej populacji
Charakter różnic w skuteczności pomiędzy interwencjami	Poza różnicą w zasobach medycznych i kosztach związanych ze stosowaniem porównywanych interwencji uwzględniono wyniki modelu Analizy ekonomicznej [110] pod postacią rocznego kosztu dodatkowej opieki (koszty stanów „EFS” / „Stable” i „Failure” / „Progresa/nawrót”) – koszt ten wynika z różnic w EFS i OS.	
Inne różnice	Brak	

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowanie różnicy między w/w prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3]. Z uwagi na brak jakichkolwiek informacji na temat wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z analizowanej populacji, przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, przeprowadzono modelowanie analogiczne do opisanych wyżej prognoz.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

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].

W opracowaniu wykorzystano model Analizy ekonomicznej [110]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tego modelu.

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 NBL (badania APN311-202) [40] w opracowaniu uwzględniono dwie grupy chorych:

- pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu/progresji NBL, 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*).

Obrazowo w/w podział przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu.

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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W/w charakterystyki pacjentów uwzględniono przy ocenie zużycia porównywanych interwencji. W kolejnych cyklach modelu Markowa uwzględniono starzenie się obserwowanej kohorty a wraz z nim wzrost powierzchni i masy ciała. Zmianę wielkości 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. Szczegóły przedstawiono w raporcie z Analizy ekonomicznej [110].

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku horyzontu czasowego.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [110].

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu: przy uwzględnieniu: opublikowanych informacji, niepublikowanych informacji dotyczących Polski przekazanych przez eksperta [71] oraz opinii eksperta klinicznego uzyskanych w ramach badania ankietowego (szczegółowe informacje na temat badania kwestionariuszowego oraz jego wyników zamieszczono w rozdziale 12.3. Analizy ekonomicznej [110]).

Informacje uzyskane od eksperta klinicznego (dane poparte analizą liczby pacjentów sprawozdawanych do krajowego koordynatora do spraw leczenia nerwiaka zarodkowego) zostały poddane weryfikacji na podstawie informacji epidemiologicznych dotyczących nerwiaka zarodkowego.

2.5.2.1. WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3]

Zgodnie z kształtem proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii [40] nie uwzględniono zawężenia zarejestrowanych wskazań do stosowania wnioskowanej technologii. Tym samym uznano, że liczebność populacji o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [3] jest taka sama jak liczebność populacji o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b [3].

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego (dane z ośrodków medycznych z Polski przekazane krajowemu koordynatorowi do spraw leczenia NBL) [71] w latach 2001 – 2016 w Polsce rozpoznano 973 pacjentów z NBL, w tym 336 z grupy wysokiego ryzyka.

██
██

Ekspert kliniczny [71] wskazał również liczbę pacjentów, którzy co roku stosowali dinutuksymab beta w ramach badań klinicznych (81 pacjentów w latach 2008-2016; tabela poniżej).

Tabela 6. Liczba pacjentów stosujących dinutuksymab beta w Polsce w latach 2008 – 2016.

Rok rozpoczęcia leczenia	Liczba immunoterapii razem	W I rzucie choroby	Po nieadekwatnej odpowiedzi na 2. linie chemioterapii indukcyjnej	Po wznowie lub progresji
2008	1	0	0	1
2009	1	0	0	1
2010	2	0	0	2
2011	4	2	0	2
2012	5	2	1	2
2013	12	10	1	1
2014	19	14	4	1
2015	17	11	4	2
2016	20	15	5	0
Razem	81	54	15	12

Ustalono, że w latach 2014 – 2016 od 17 do 20 pacjentów rocznie stosowało dinutuksymab beta w ramach badań klinicznych.

Ekspert kliniczny [71] wskazuje jednak, że niektórzy pacjenci uzyskali dostęp do wnioskowanej technologii w ramach badań klinicznych i/lub świadczenia systemu opieki zdrowotnej z innych krajów. Tym samym w/w dane mogą być zaniżone.

Mając na uwadze specyfikę analizowanego schorzenia (choroba rzadka), zakres ekspertyzy ankietowanego eksperta mającego dostęp do danych ze wszystkich ośrodków medycznych w Polsce prowadzących leczenie NBL oraz brak opublikowanych informacji na temat epidemiologii NBL w Polsce, przedstawione powyżej dane zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono liczebność analizowanej populacji określoną na podstawie wskaźników epidemiologicznych i opublikowanych informacji dotyczących innych krajów.

Dostępne informacje na temat zachorowalności na nerwiaka zarodkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Przy ocenie liczby pacjentów z NBL na podstawie wskaźników zapadalności wykorzystano informacje na temat liczebności populacji generalnej Polski w 2017 roku (5 798 933 poniżej 14 roku życia) [78].

Tabela 7. Roczna zapadalność na NBL w Polsce – dostępne dane.

[Redacted text block]

Nie wszyscy pacjenci z NBL rozpoznawani danego roku kwalifikują się do stosowania wnioskowanej technologii.

Odsetek pacjentów z poszczególnych grup ryzyka można określić na podstawie wyników badania Cohn 2009 [83] (wg kryteriów INRG; wysokie ryzyko: 36%; umiarkowane ryzyko: 9%; niskie lub bardzo niskie ryzyko: 55%) lub wyników badania Coughlan 2017 [89] (wg kryteriów COG; wysokie ryzyko: 51,8%; umiarkowane ryzyko: 29,5%; niskie lub bardzo niskie ryzyko: 18,7%).

Na uwagę zasługuje, że wyniki badania Cohn 2009 [83] zbliżone są do kryteriów stosowanych w proponowanym programie lekowym [40] oraz odzwierciedlają dane z Polski z lata 2001-2016 (wysokie ryzyko u 35% [71] vs. 36% [83]).

Wyniki zdrowotne wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka można określić na podstawie wyników badania Kushner 2014 [84] (zadowolająca odpowiedź, tj. kompletna i bardzo dobra częściowa u 51,8%; niezadowolająca odpowiedź u 38,4%, w tym u odpowiedź u 24% i odpowiedź częściowa u 14%).

Ryzyko progresji lub nawrotu choroby wśród pacjentów z umiarkowanym i niskim lub bardzo niskim można określić na podstawie wyników odpowiednio badań: Baker 2010 [86] (11,8%) i Bagatell 2009 [85] (10%).

Synteza w/w informacji wskazują, że wśród pacjentów z NBL:

[Redacted text block]

Na podstawie powyższych danych ustalono liczebność docelowej populacji chorych.

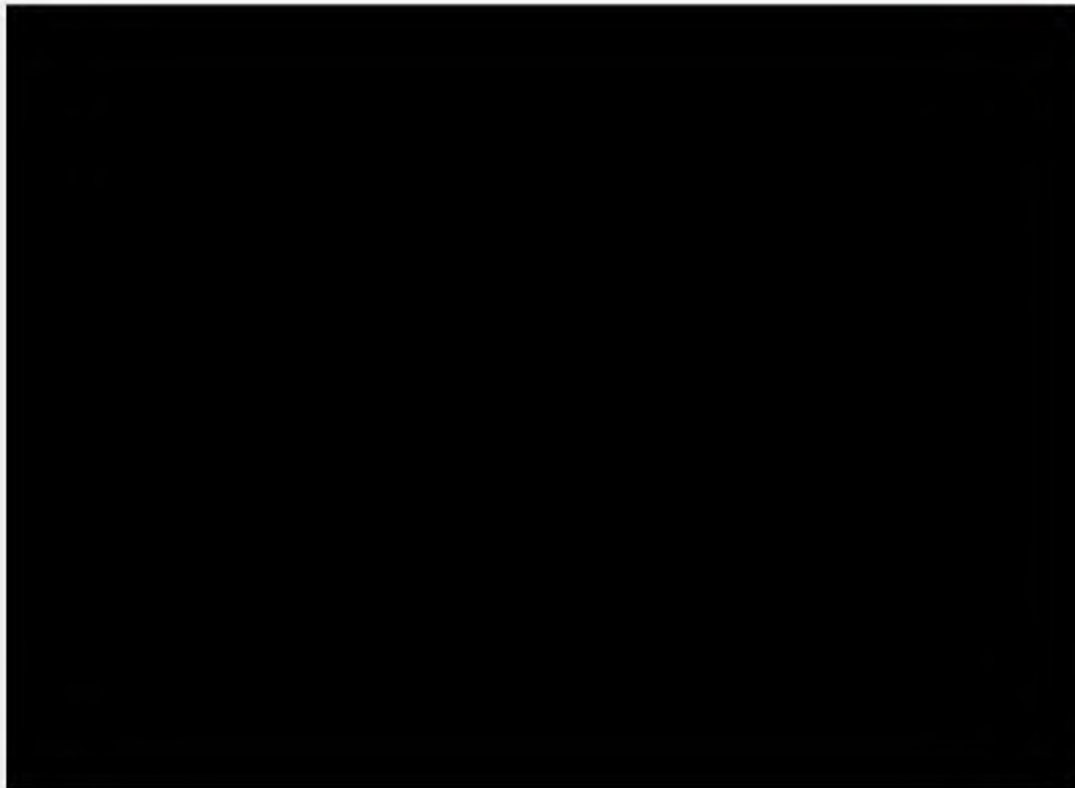
[Redacted text]

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

[Redacted text]

Przykładowe obliczenia wykorzystujące podział grup ryzyka wg Cohn 2009 [83] (kryteria INRG) przedstawiono poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

Przedstawione różnice mogą wynikać z faktu, iż część pacjentów z Polski stosowała już dinutuksymab beta, tym samym stosowanie wśród tych pacjentów dinutuksymabu beta ponownie może nie być zasadne klinicznie.

Również z w/w przyczyny informacje uzyskane od eksperta klinicznego cechują się wyższą wiarygodnością.

W opracowaniu założono brak zmian liczebności populacji chorych w horyzoncie czasowym analizy. Poza wynikami badania Spix, 2006 [81] (dotyczącymi jeszcze sytuacji w XX wieku) nie są dostępne dowody wskazujące na wzrost wskaźników zachorowalności poza wartość uwzględnioną w niniejszym opracowaniu.

Poza tym w opracowaniu uwzględniono docelową liczebność populacji docelowej, tj. oczekiwaną po wprowadzeniu wszystkich procedur umożliwiających realizację proponowanego programu lekowego i co jest z tym związane prawdopodobną poprawą diagnostyki NBL (uwzględnione liczebności populacji docelowej są wyższe od wyników estymacji przeprowadzonych na podstawie opublikowanych danych).

2.5.2.2. WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3]

W ramach niniejszej analizy założono, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji (100%) będą stosować wnioskowaną technologię w ramach proponowanego programu lekowego już od pierwszego roku jego realizacji.

Tym samym uznano, że liczebność populacji o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b [3] jest taka sama jak liczebność populacji o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 2 [3].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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.



2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENTÓW

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

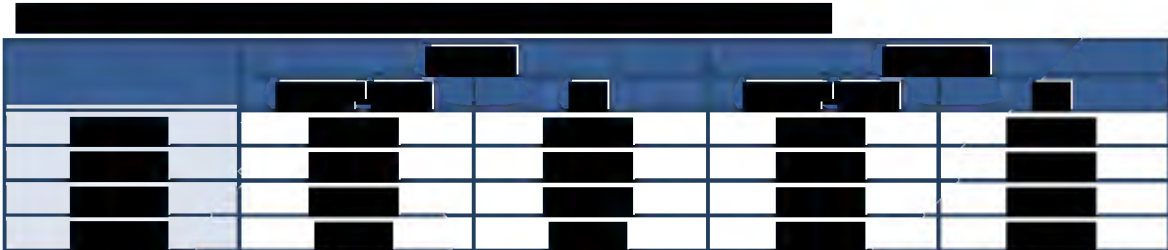
W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z NBL w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego i/lub świadczeniobiorcy (perspektywę wspólną uwzględniającą koszty z perspektywy świadczeniobiorców uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości). Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w czerwcu 2018 roku z aktualizacją w maju 2019 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [110].

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [110] określono średnie koszty opieki medycznej nieuwzględniającej kosztów bezpośrednio związanych ze stosowaniem porównywanych interwencji (koszt leków, koszt podawania leków, koszt monitorowania i diagnostyki, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych), tj. przyszłych kosztów związanych ze skutecznością porównywanych interwencji (koszty przypisane stanom „EFS” / „Stable” i „Failure” / „Progresja/nawrót”). Roczne, niezdyktowane wartości tych kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta stosującego porównywane interwencje na początku 1. roku przedstawiono w tabeli poniżej.



Przedstawione powyżej informacje świadczą, że istotna ($\geq 20\%$) różnica w „przyszłych” kosztach (tj. obserwowanych po zakończeniu stosowania porównywanych interwencji i/lub kategoriach kosztów niezwiązanych bezpośrednio z interwencjami, ale ich skutecznością) może dotyczyć pierwszego roku od zastosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z grupy R/R oraz pierwszego, drugiego i trzeciego roku od zastosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z grupy FL.

Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego (pominięcie niższych kosztów po stronie wnioskowanej technologii) a także mając na uwadze, iż w/w koszty stanowią tylko niewielki ułamek kosztu bezpośrednio związanego ze stosowaniem wnioskowanej technologii [redacted] w ramach niniejszego opracowania uwzględniono koszty dodatkowej opieki medycznej (w tym leczenia pacjentów po progresji/nawrocie NBL) obserwowane tylko w pierwszym roku od zastosowania wnioskowanej technologii u pacjenta.

Bezpośrednie dane wejściowe analizy ekonomicznej w zakresie kosztów (wykorzystane m.in. do kalkulacji w/w kosztów) przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [110]).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 12. Wartości parametrów dotyczących kosztów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [110].

Parametr	Wartość	Źródło																
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Nowa, osobna w części B Wykazu	Założenia, [1], [30], [40]																
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatne	Założenia, [30], [40]																
Koszt kwasu 13-cis-retinowego	3,02 PLN za 20 mg	[37]																
Koszt IL-2	1 227,73 PLN	https://cena.sprawdzilek.pl/proleukin/																
Koszt podawania porównywanych interwencji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Koszt na cykl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Komparator</td> <td>1 135,68 PLN</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Koszt na cykl	Komparator	1 135,68 PLN					Założenia, [57], [71]								
Cykl	Koszt na cykl																	
Komparator	1 135,68 PLN																	
Koszt dodatkowych leków stosowanych łącznie	<p>Założono, że koszt leków przeciwbólowych (morfiny i nieopiodowych), roztworu albuminy i soli fizjologicznej rozliczany będzie w ramach świadczeń pobytowych.</p> <p>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).</p>	Założenia, [57], [71], [106]																
Koszt diagnostyki i monitorowania	11 369,50 PLN za cały kurs leczenia (5 lub 6 cykli) 660,53 PLN na cykl w grupie badanej	Założenia, [71], [106]																
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, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne)</td> <td>540,80 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zespół przecieku kapilarnego</td> <td>4 348,05 PLN</td> </tr> <tr> <td>Choroby oka</td> <td>70,43 PLN</td> </tr> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td>548,85 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gorączka, infekcje</td> <td>540,80 PLN</td> </tr> <tr> <td>Wymioty, biegunka</td> <td>640,63 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, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne)	540,80 PLN	Zespół przecieku kapilarnego	4 348,05 PLN	Choroby oka	70,43 PLN	Neuropatia obwodowa	548,85 PLN	Gorączka, infekcje	540,80 PLN	Wymioty, biegunka	640,63 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, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne)	540,80 PLN																	
Zespół przecieku kapilarnego	4 348,05 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], [106]																
Koszt dodatkowej opieki i leczenia nawrotu – stan „Failure” / „Progresja/nawrót”	<p>1) Średni koszt leczenia pacjentów przebywających w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) nie dłużej niż 1 rok jest sumą następujących składowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 928,73 PLN na każdy m² powierzchni ciała pacjenta w trakcie miesiąca; 6,54 PLN na każdy kg masy ciała pacjenta w trakcie miesiąca; <ul style="list-style-type: none"> 14 300,86 PLN w trakcie miesiąca. <p>2) Średni koszt opieki pacjentów przebywających w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) dłużej niż 1 rok wyniesie 476,50 PLN miesięcznie</p>	Założenia, [71], [106]																

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym, uwzględnia obserwację rocznej liczby pacjentów, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentów w danym roku oraz rocznego zużycia danego zasobu medycznego i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu,
- maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

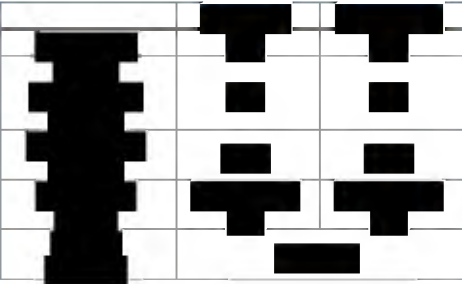
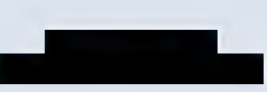
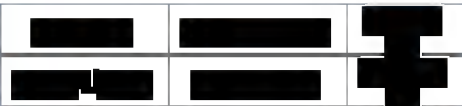
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wspólne parametry wszystkich wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.

Parametr	Wartość	Źródło																								
Dawkowanie wnioskowanej technologii	100 mg/m ² pow. ciała	Założenia, [40], [41], [57] – szczegóły w [110]																								
Dawkowanie IL-2	6 mln IU x 10 dni																									
Wykorzystanie IL-2	FL: 0%; R/R: 100%																									
Dawkowanie kwasu 13-cis-retinowego	160 mg/m ² pow. ciała x 14 dni																									
Maksymalna liczba cykli	Qarziba® + kwas 13-cis-retinowy +/- IL-2: 5 cykli kwas 13-cis-retinowy: 5 cykli (pominięto 1 cykl leczenia odzwierciedlający dane kliniczne [63] – uwzględniono ten sam moment początku obserwacji u każdego pacjenta)																									
Wejściowa charakterystyka pacjentów		Założenia, [41] – szczegóły w [110]																								
Przeżycie na terapii – odsetek pacjentów leczonych w trakcie kolejnych cykli leczenia	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Grupa FL</th> <th>Grupa R/R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Qarziba® + kwas 13-cis-retinowy +/- IL-2</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Kwas 13-cis-retinowy</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Grupa FL	Grupa R/R	Qarziba® + kwas 13-cis-retinowy +/- IL-2			1				Kwas 13-cis-retinowy														Założenia, [41] – szczegóły w [110]
Cykl	Grupa FL	Grupa R/R																								
Qarziba® + kwas 13-cis-retinowy +/- IL-2																										
1																										
	Kwas 13-cis-retinowy																									
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Nowa, osobna w części B Wykazu	Założenia, [1], [30], [40]																								
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatne	Założenia, [30], [40]																								
		Założenia, [40]																								
Koszt kwasu 13-cis-retinowego	3,02 PLN za 20 mg	[37]																								
Koszt IL-2	1 227,73 PLN	https://cena.sprawdzlek.pl/proleukin/																								
Koszt podawania porównywanych interwencji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Koszt na cykl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Koszt na cykl			Założenia, [57], [71]																				
Cykl	Koszt na cykl																									

Parametr	Wartość	Źródło																
	<table border="1"> <tr> <td>Komparator</td> <td>1 135,68 PLN</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Komparator	1 135,68 PLN															
Komparator	1 135,68 PLN																	
Koszt dodatkowych leków stosowanych łącznie	<p>Założono, że koszt leków przeciwbólowych (morfiny i nieopioidowych), roztworu albuminy i soli fizjologicznej rozliczany będzie w ramach świadczeń pobytowych.</p> <p>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).</p>	Założenia, [57], [71], [106]																
Koszt diagnostyki i monitorowania	11 369,50 PLN za cały kurs leczenia (5 lub 6 cykli) 660,53 PLN na cykl w grupie badanej	Założenia, [71], [106]																
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, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne)</td> <td>540,80 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zespół przecieku kapilarnego</td> <td>4 348,05 PLN</td> </tr> <tr> <td>Choroby oka</td> <td>70,43 PLN</td> </tr> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td>548,85 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gorączka, infekcje</td> <td>540,80 PLN</td> </tr> <tr> <td>Wymioty, biegunka</td> <td>640,63 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, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne)	540,80 PLN	Zespół przecieku kapilarnego	4 348,05 PLN	Choroby oka	70,43 PLN	Neuropatia obwodowa	548,85 PLN	Gorączka, infekcje	540,80 PLN	Wymioty, biegunka	640,63 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, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne)	540,80 PLN																	
Zespół przecieku kapilarnego	4 348,05 PLN																	
Choroby oka	70,43 PLN																	
Neuropatia obwodowa	548,85 PLN																	
Gorączka, infekcje	540,80 PLN																	
Wymioty, biegunka	640,63 PLN																	
Średni roczny koszt dodatkowej opieki, w tym koszt leczenia progresji/nawrotu NBL, w PLN	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Qarziba® + SoC</th> <th>SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grupa FL</td> <td>25 847,45</td> <td>38 844,13</td> </tr> <tr> <td>Grupa R/R</td> <td>48 059,66</td> <td>60 163,99</td> </tr> </tbody> </table>		Qarziba® + SoC	SoC	Grupa FL	25 847,45	38 844,13	Grupa R/R	48 059,66	60 163,99	Wyniki modelu [110]							
	Qarziba® + SoC	SoC																
Grupa FL	25 847,45	38 844,13																
Grupa R/R	48 059,66	60 163,99																

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 15. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusz	Wariant liczebności populacji	
DSA 01	<p>Źródło danych na temat zachorowalności na NBL</p> <p>Uwzględniono kryteria INRG [83]</p>	Prawdopodobny	
DSA 02		Analiza podstawowa	Minimalny
DSA 03			Maksymalny
DSA 04		Dane Krajowego Rejestru Nowotworów (ICD-10: C47; 47-53 rocznie) [77] i odsetek NBL wg opinii eksperta klinicznego [71]	Prawdopodobny
DSA 05			Minimalny
DSA 06			Maksymalny
DSA 07		Szacunki krajowego konsultanta przekazane przez eksperta [71]	Prawdopodobny
DSA 08			Minimalny
DSA 09			Maksymalny
DSA 10		RARECARE [79] (obliczenia z lat 1995-2002 przekazane przez Wnioskodawcę)	Prawdopodobny
DSA 11			Minimalny
DSA 12			Maksymalny

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 scenariusz		Wariant liczebności populacji
DSA 13		Maris, 2010 (USA) [80]	Prawdopodobny
DSA 14			Minimalny
DSA 15			Maksymalny
DSA 16		Opinia eksperta klinicznego (docelowa zapadalność) [71]	Prawdopodobny
DSA 17			Minimalny
DSA 18			Maksymalny
DSA 19		Spix, 2006 (1993-1997, East Europe) [81]	Prawdopodobny
DSA 20			Minimalny
DSA 21			Maksymalny
DSA 22	Zachorowalność na NBL wg eksperta klinicznego [71] i kryteria COG (Coughlan 2017 [89])		Prawdopodobny
DSA 23			Minimalny
DSA 24			Maksymalny
DSA 25	Przeżycie na terapii wnioskowaną technologią i komparatorem = 100% w każdym cyklu		Prawdopodobny
DSA 26			Minimalny
DSA 27			Maksymalny
DSA 28	Przeżycie na terapii wnioskowaną technologią na podstawie badań klinicznych [110]		Prawdopodobny
DSA 29			Minimalny
DSA 30			Maksymalny
DSA 31	Rozliczenia pełnych fiolek wnioskowanej technologii u wszystkich pacjentów		Prawdopodobny
DSA 32			Minimalny
DSA 33			Maksymalny
DSA 34	Powierzchnia ciała pacjenta [110]	Minimalna	Prawdopodobny
DSA 35			Minimalny
DSA 36			Maksymalny
DSA 37		Maksymalna	Prawdopodobny
DSA 38			Minimalny
DSA 39			Maksymalny
DSA 40	Perspektywa wspólna: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy		Prawdopodobny
DSA 41			Minimalny
DSA 42			Maksymalny
DSA 43	Ryzyko zdarzeń niepożądanych na podstawie badania APN311-202 [110]		Prawdopodobny
DSA 44			Minimalny
DSA 45			Maksymalny
DSA 46	Koszt leków szpitalnych na podstawie komunikatu DGL-NFZ [45]		Prawdopodobny
DSA 47			Minimalny
DSA 48			Maksymalny
DSA 49	Koszt Proleukin® na podstawie opinii eksperta [110]		Prawdopodobny
DSA 50			Minimalny
DSA 51			Maksymalny
DSA 52	Koszt podawania porównywanych interwencji [110]	-30%	Prawdopodobny
DSA 53			Minimalny
DSA 54			Maksymalny
DSA 55		+30%	Prawdopodobny
DSA 56			Minimalny
DSA 57			Maksymalny
DSA 58	Odsetek stosowania wnioskowanej technologii w ramach bardziej intensywnego schematu podawania (5 dni)	100%	Prawdopodobny
DSA 59			Minimalny
DSA 60			Maksymalny
DSA 61	Odsetek podawania wnioskowanej technologii z IL-2	100% w grupie FL	Prawdopodobny
DSA 62			Minimalny
DSA 63			Maksymalny
DSA 64		0% w grupie R/R	Prawdopodobny
DSA 65			Minimalny
DSA 66			Maksymalny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Qarziba® nie jest finansowany ze środków publicznych i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

Nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Przeprowadzając analogiczne obliczenia liczebności populacji jak w ramach scenariusza istniejącego można ustalić, że aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego, przeznaczone na opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji, wynoszą około 2 mln PLN rocznie (zakres: 1,6 mln PLN – 2,6 mln PLN). Wyniki w zakresie aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przedstawiono w kolejnych rozdziałach (wyniki takie same jak dla „scenariusza istniejącego”).

3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające najbardziej prawdopodobny wariant wielkości populacji przedstawiono poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 content]

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

3.2. Wariant najbardziej prawdopodobny

3.3. Wariant minimalny



Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Qarziba[®] ze środków publicznych spowoduje

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3. WARIANT MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające wariant minimalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 content]

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

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. WARIANT MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające wariant maksymalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

3.4. Wariant maksymalny

3.5. Analiza wrażliwości



Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „BIA SA” modelu dołączonego do opracowania.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Najwyższy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -66% do +17%) oraz wysokości powierzchni ciała pacjentów z analizowanej populacji (od -37% do +145%).



Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosków z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy.

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie się wiązać z dodatkowymi nakładami finansowanymi z perspektywy płatnika publicznego.

Stosowanie produktu leczniczego Qarziba® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymagań na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji (analizowany lek stosowany w badaniach klinicznych).

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Qarziba® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

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 ci nie mają w chwili obecnej żadnej alternatywy terapeutycznej.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii [REDACTED]

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej niemającej alternatywy terapeutycznej;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [110]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [110] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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.



Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. Przy braku w pełni wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych wykorzystano informacje uzyskane od eksperta klinicznego.

Niemniej jednak uwzględnione w opracowaniu informacje uzyskano od czołowego eksperta klinicznego w zakresie leczenia NBL w Polsce. Ośrodek eksperta prowadzi również rejestr leczenia NBL w Polsce (ekspert ma dostęp do danych z innych ośrodków medycznych), co również zwiększa wiarygodność wykorzystanych informacji. Co więcej, oszacowania eksperta zostały potwierdzone poprzez analizę danych epidemiologicznych i opublikowanych informacji dotyczących innych krajów.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Qarziba® w leczeniu pacjentów z NBL.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku braku opublikowanych danych – opinie eksperta klinicznego.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [110] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej, produkt leczniczy Qarziba® nie jest finansowany ze środków publicznych.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Qarziba® na sugerowanych zasadach [REDACTED]

Niemniej jednak określony wzrost wydatków stanowi tylko niewielki ułamek całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leków [REDACTED]. Dodatkowe efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii wykazane w Analizie klinicznej (przedłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z NBL oraz przedłużeniem przeżycia całkowitego z szacunkowym NNT na poziomie 7 pacjentów) [40] i Analizie ekonomicznej [REDACTED]

[REDACTED]

10. WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Zaobserwowano istotny wpływ na wyniki w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -66% do +17%) oraz wysokości powierzchni ciała pacjentów z analizowanej populacji (od -37% do +145%).

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

Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Qarziba[®] ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne. Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy z analizowanej populacji nie mają w chwili obecnej żadnej alternatywy terapeutycznej.

[†] Liczba dodatkowych lat życia określona bez dyskontowania efektów (stopa dyskontowa = 0%)

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Qarziba®, przy uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy, [REDACTED]

[REDACTED]

Tym samym uznano, że istnieje konieczność przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej – analizę racjonalizacyjną przeprowadzono w osobnym dokumencie.

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMIT wersja 3.0, sierpień 2016. 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 z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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 podwyżce 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, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.**
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.*
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.*
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.*
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making 1993, 13: 322-329.*
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making 1994;14:52-8.*
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.*
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.*
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-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, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.*
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.*
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.*
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.*
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.*
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.*
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.*

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 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.
- [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 (ostatnia aktualizacja: cze 2018).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: cze 2018).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, cze 2018 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA 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.
- [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 (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 (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.
- [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.

- [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
- [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.
- [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
- [66] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. 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.
- [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.
- [69] Katalog radioterapii. Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. 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.
- [71] Ankieta uzyskana w ramach badania kwestionariuszowego oraz uzupełnienia przesłane przez eksperta. Data on file.
- [72] Katalog ryczałtów 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.
- [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.
- [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.
- [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.

- [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
- [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, Brodziejewicz 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
- [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.
- [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: Nai-Kong V. Cheung, Susan L. Cohn. *Neuroblastoma*. 2006. eknygos.ismuni.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 Oct 14;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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, cze 2018 roku.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Qarziba® do istniejącej grupy limitowej.	11
Tabela 2. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	12
Tabela 3. Estymatory przeżycia na terapii – wyniki modelu [108].	13
Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	17
Tabela 5. Wejściowa charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji.	19
Tabela 6. Liczba pacjentów stosujących dinutuksymab beta w Polsce w latach 2008 – 2016.	21
Tabela 7. Roczna zapadalność na NBL w Polsce – dostępne dane.	22
Tabela 8. Liczebność docelowej populacji chorych na podstawie opublikowanych informacji: łącznie grupa FL i R/R.	23
Tabela 9. Liczebność populacji docelowej z podziałem na grupy pacjentów.	25
Tabela 10. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	26
Tabela 11. Roczne koszty dodatkowej opieki na podstawie modelowania opisanego.	27
Tabela 12. Wartości parametrów dotyczących kosztów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [108].	28
Tabela 13. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	29
Tabela 14. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.	30
Tabela 15. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	31
Tabela 16. Wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet.	34
Tabela 17. Wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet.	36
Tabela 18. Wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet.	38
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości.	40
Tabela 20. Zużycie zasobów medycznych.	43
Tabela 21. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	56

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu.19

Rysunek 2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]24

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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.



15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 21. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	maj 2019; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	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 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 maj 2019 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w</u> stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub <u>decyzji o podwyższeniu ceny</u>, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub <u>decyzję o podwyższeniu ceny</u>, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 13. i 14.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	Nie dotyczy	Rozdział 2.7.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdział 2.7.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdział 2.7.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdział 2.7.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdziały 3.2. – 3.5.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?			
		TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.			
		TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?			
		TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają 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 komentarz argumentujący brak takich procedur?			
		TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 12.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.; arkusz „Badanie ankietowe” model; rozdział 12.3. analizy ekonomicznej [110]	Szczegóły na temat badania ankietowego w analizie ekonomicznej
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu 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 ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	• kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	TAK	Rozdział 7.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> koniczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a 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;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(y) się do wskazanego zagadnienia