



**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze
środków publicznych stosowania produktu leczniczego
Xeomin® (toksyna botulinowej typu A) w leczeniu
spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w
ramach programu lekowego**

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.00

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
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDAKTOWANE]	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECZYJNY.....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	11
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	14
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	15
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	16
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	16
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	17
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	17
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	18
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	20
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	21
3.7. DYSKONTOWANIE.....	24
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	24
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	25
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	27
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	27
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	28
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	29
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	29
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	29
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	30
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	30
7. Dyskusja.....	31
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	31
9. BIBLIOGRAFIA.....	33
10. SPIS TABEL.....	37
11. SPIS RYSUNKÓW.....	38
12. ANEKS.....	39
12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	39
12.2. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	49
12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	52

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; „Deterministyczna” analiza wrażliwości (tutaj: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> Światowa Organizacja Zdrowia

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach programu lekowego. Stosowanie wnioskowanej technologii porównano ze stosowaniem aktualnie refundowanych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A (Botox®, Dysport®).

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w dwóch wariantach:

- „bez RSS” uwzględniającego sugerowaną cenę wnioskowanej technologii i oficjalne ceny komparatorów;
- „z RSS” uwzględniającego sugerowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii i koszt komparatorów na podstawie komunikatu NFZ za 2018 rok.

- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Xeomin® [REDACTED]

[REDACTED]

- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano częstej zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Ustalono, że najwyższy wpływ na wnioski z analizy mają parametry określające wysokość dawek porównywanych technologii zapewniających takie same efekty kliniczne (tzw. iloraz konwersji preparatów toksyny botulinowej typu A).

- ❖ Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni możliwość stosowania dodatkowej opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Produkt leczniczy Xeomin® do listopada 2018 roku był refundowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach programu lekowego.

Analizowane wskazanie uwzględnione jest w aktualnie realizowanym programie lekowym B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”, w którym refundowane są pozostałe preparaty toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) i w którym wnioskowana technologia (Xeomin®) była refundowana do listopada 2018 roku.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Xeomin® z opieką wspomagającą (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem refundowanych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) podawanych wraz z opieką wspomagającą (C),
- w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność i profil bezpieczeństwa porównywanych schematów leczenia. Uwzględniono wyłącznie różnice w zakresie zużycia porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A w celu osiągnięcia takich samych efektów klinicznych [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]) oraz cen ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 4 oraz § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

[REDACTED] W opracowaniu uwzględniono również proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*; RSS) polegające na [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1055.1, toksyny botulinowe - 1”, w której wnioskowana technologia jest objęta refundacją przy stosowaniu w leczeniu kurczu powiek i dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (tj. kurczowego kręczy szyi) w ramach programu lekowego B.28. „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3)” [37].

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Uwzględniono koszt porównywanych leków jako jedną zidentyfikowaną kategorię kosztu różniącego oraz koszt realizacji programu lekowego (świadczenia diagnostyczne oraz podanie leku).

W ramach **wariantu bez RSS** uwzględniono oficjalne ceny i limity finansowania aktualnie refundowanych preparatów toksyny botulinowej typu A; w **wariancie z RSS dla** wnioskowanej technologii uwzględniono koszt aktualnie refundowanych preparatów toksyny botulinowej typu A określony na podstawie komunikatu DGL NFZ za 2018 rok [49].

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

Oceny dawek poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A zapewniających takie same efekty kliniczne dokonano na podstawie dostępnych informacji klinicznych dotyczących chorych na spastyczność kończyny górnej [41], opublikowanych informacji dotyczących dawek tych preparatów w praktyce klinicznej (dane z Polski [64], Francji [84], [88] i Stanów Zjednoczonych Ameryki [79]), założeń analiz ekonomicznych przedkładanych agencjom HTA (AOTMiT [47], SMC [101], CADTH [100]) oraz wyników przeglądów [80], [81].

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów analizy. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

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

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji jest

[REDACTED]

Stosowanie produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w horyzoncie 2-letnim było:

- w wariancie bez RSS:

[REDACTED]

- w wariancie z RSS:

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Ze względu na niewielkie różnice w koszcie porównywanych technologii wykazane w analizie podstawowej, w ramach analizy wrażliwości kilkakrotnie zaobserwowano zmianę wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Najczęściej zmianę wniosku zaobserwowano w przypadku wariantu bez RSS (jednokrotnie [3,2% scenariuszy] w przypadku porównania z lekiem Botox® oraz

10-krotnie [32,3%] dla porównania z Dysport®). W wariancie z RSS zmianę wniosku w przypadku porównania z Dysport® zaobserwowano w ramach dwóch (6,5%) scenariuszy uwzględniających opcjonalne źródła informacji na temat równoważnego dawkowania porównywanych technologii, tj. w przypadku uwzględnienie dawkowania porównywanych technologii jak w analizach przedkładanych AOTMIT [47] i SMC [101] wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od produktu Dysport®.

W przypadku porównania z Botox® w wariancie z RSS zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku testowania skrajnego wariantu dotyczącego dawkowania porównywanych interwencji (400 jednostek Xeomin® vs. 150 jednostek Botox®).

Maksymalny zakres kosztu inkrementalnego określony w ramach analizy wrażliwości wyniósł (ujemne wartości wskazują, że wnioskowana technologia jest tańsza):

- w wariancie bez RSS:

[REDACTED]

- w wariancie z RSS:

[REDACTED]

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczone dowody dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem komparatorów (brak badań bezpośrednich o wysokiej jakości, brak badań mających na celu identyfikację dawek porównywanych leków zapewniających takie same efekty kliniczne) [41] oraz ograniczone informacje na temat schematów leczenia oraz wyników zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (brak możliwości określenia dawek porównywanych technologii w praktyce klinicznej po korekcie względem potencjalnych czynników zakłócających, jak np. różne charakterystyki pacjentów).

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach programu lekowego.

Analizowane wskazanie uwzględnione jest w aktualnie realizowanym programie lekowym B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”, w którym refundowane są pozostałe preparaty toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) i w którym wnioskowana technologia była refundowana do listopada 2018 roku.

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Xeomin® z opieką wspomagającą (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem refundowanych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) podawanych wraz z opieką wspomagającą (C),
- w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność i profil bezpieczeństwa porównywanych schematów leczenia. Uwzględniono wyłącznie różnice w zakresie zużycia porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A w celu osiągnięcia takich samych efektów klinicznych [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]) oraz cen ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 4 oraz § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o rozszerzenie wskazań objętych refundacją produktu leczniczego Xeomin® 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 u pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu [40].

Wnioskowana technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w innym wskazaniu – w leczeniu kurczu powiek i dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej, tj. kurczowego kręczu szyi (programy lekowy B.28. „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3)” [37] i do listopada 2018 roku była refundowana w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1055.1, toksyny botulinowe - 1”, gdyż rozważana decyzja sprowadza się do rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją. Na tej podstawie refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

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

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono również proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*; RSS) polegające na [REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [102].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Xeomin® z opieką wspomagającą w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny górnej. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem pozostałych, aktualnie refundowanych, preparatów toksyny botulinowej typu A podawanych z opieką wspomagającą [40].

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania innych preparatów toksyny botulinowej typu A we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym jako komparatory dla wnioskowanej technologii (opcjonalne technologie refundowane) uwzględniono stosowanie preparatów Botox® i Dysport®.

Wybór komparatorów odzwierciedla dostępne wytyczne kliniczne, aktualną praktykę kliniczną leczenia spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (realizacja programu B.57. „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” z wykorzystaniem preparatów Botox® i Dysport®), a także niedawną praktykę kliniczną w Polsce (do listopada 2018 roku wnioskowana technologia była refundowana w ramach programu B.57.).

W opracowaniu uwzględniono średnie roczne zużycie wnioskowanej technologii na każdego pacjenta ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu stosującego toksynę botulinową typu A pod postacią fiołki zawierającej 100 jednostek w 2018 roku [64] (991 pacjentów stosujących 399 690 jednostek, czyli 3 996,90 fiołek po 100 jednostek – średnie wykorzystanie równe 4,03 fiołki na pacjenta, na rok*).

Powyższy parametr dotyczy każdego pacjenta leczonego co najmniej 1 raz w ramach programu B.57. w 2018 roku. Oznacza to, że uwzględniona liczba pacjentów (991) obejmuje zarówno pacjentów leczonych jednokrotnie w programie w danym roku (np. pacjentów rozpoczynających leczenie w programie pod koniec roku, lub przyjmujących analizowane leki po raz ostatni w tym programie w danym roku) jak i pacjentów leczonych przez cały rok (kilka podań leku).

Struktura grup pacjentów stosujących fiołki 100, 300 i 500 jednostek może się różnić między sobą (np. większy odsetek pacjentów kończących leczenie z wykorzystaniem fiołki 500 jednostek w danym roku niż pacjentów stosujących pozostałe fiołki) o czym świadczą różne trendy liczebności populacji pacjentów stosujących w/w postaci preparatów toksyny botulinowej typu A przedstawione w analizie wpływu na budżet [102].

* W celu umożliwienia testowania innych scenariuszy dotyczących zużycia toksyny botulinowej typu A w modelu parametr ten rozłożono na dwa: liczbę fiołek na podanie oraz liczbę podań. Iloczyn tych parametrów odzwierciedla średnie zużycie leku wśród analizowanych pacjentów.

Mając na uwadze powyższe, w ramach analizy średnie zużycie obserwowane w Polsce uwzględniono tylko dla wnioskowanej technologii.

W przypadku pozostałych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox® i Dysport®) dawkę określono na podstawie ilorazów konwersji dawek (tj. dawek zapewniających analogiczne efekty kliniczne przy uwzględnieniu różnic między dostępnymi preparatami toksyny botulinowej typu A). W ramach analizy podstawowej uwzględniono stosunek liczby jednostek Xeomin®, Botox® i Dysport® na poziomie 1:1:3, zgodnie z wynikami opublikowanych przeglądów [80]. [81]. Oznacza to, że uwzględniono takie same dawkowanie Xeomin® i Botox® (zgodnie z dostępnymi danymi [64] – NFZ raportuje łącznie preparaty zawierające 100 jednostek we fiolece) oraz 3-krotnie wyższe dawki preparatu Dysport®.

W trakcie przeglądu literatury oraz analizie dostępnych danych klinicznych napotkano szereg innych wariantów dawkowania zapewniającego równoważne efekty kliniczne porównywanych technologii. Źródła informacji, które raportowały dane dla wszystkich 3 preparatów toksyny botulinowej typu A przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dostępne informacje na temat dawkowania równoważającego efekty kliniczne porównywanych technologii i/lub dawek obserwowanych w praktyce klinicznej.

	Dawki, w jednostkach			Iloraz konwersji, w jednostkach		
	Xeomin®	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Botox®	Dysport®
Na podstawie poprzedniej analizy [47] (1 fiołka = 1 fiołka)	■	■	■	■	■	■
Równoważne dawkowanie w analizie dla Dysport, SMC, 2013 [101] (sprzeczne z [95])	■	■	■	■	■	■
Równoważne dawkowanie w analizie dla Dysport [100]	■	■	■	■	■	■
Średnie dawki we Francji [84]	■	■	■	■	■	■
Średnie dawki we Francji [88]	■	■	■	■	■	■
Mediana dawek we Francji [88]	■	■	■	■	■	■
Średnie dawki w USA [79]	■	■	■	■	■	■
Mediana dawek w USA [79]	■	■	■	■	■	■
Średnie dawki w Polsce, 2018 [64]	■	■	■	■	■	■
Na podstawie przeglądów [80], [81]	■	■	■	■	■	■

* ważona liczbą fiolek 300 i 500 jednostek wykorzystanych w programie B.57. w 2018 roku [64];

** przy założeniu, że żaden z pacjentów stosujących Dysport® nie stosuje fiolek 300 i 500 jednostek łącznie.

Ogółem, oceny dawek poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A zapewniających takie same efekty kliniczne dokonano na podstawie dostępnych informacji klinicznych dotyczących chorych na spastyczność kończyny górnej [41], opublikowanych informacji dotyczących dawek tych preparatów w praktyce klinicznej (dane z Polski [64], Francji [84], [88] i Stanów Zjednoczonych Ameryki [79]), założeń analiz ekonomicznych przedkładanych agencjom HTA (AOTMiT [47], SMC [101], CADTH [100]) oraz wyników przeglądów [80], [81].

Na uwagę zasługuje, iż zidentyfikowane w Analizie klinicznej [41] dane nie były wystarczające do oceny dawkowania poszczególnych preparatów równoważącego efekty. Zastosowane w Analizie klinicznej podejście przy identyfikacji badań uwzględniało dawkowanie zalecane w charakterystykach produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową typu A oraz w ramach realizowanego programu lekowego. W wielu badaniach stosowane dawkowanie preparatów różniło się między sobą i/lub średnie dawki nie były raportowane. Tym samym wnioski z Analizy klinicznej (brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej) odnosić należy do stosowania optymalnych dawek porównywanych leków.

Co więcej sam fakt przeprowadzenia porównania pośredniego efektów klinicznych, często wyrażanych w innych skalach, mógł doprowadzić do przypadkowego wykazania różnic między porównywanymi technologiami. Różnice te często nie były obserwowane konsekwentnie w poszczególnych grupach badań, tj. obecne dla porównania względem komparatora stosowanego w niższych dawkach, ale nieobecne w przypadku porównania względem komparatora stosowanego w wyższych dawkach.

Ograniczenia zastosowanej metody porównania pośredniego opartej na wystandaryzowanych różnicach w średnich również mogły odpowiadać za pojawienie się tych wyników. Nie było możliwości potwierdzenia, że porównywane wartości mogą być opisywane rozkładem normalnym, co jest niezbędnym warunkiem wiarygodnej meta-analizy danych kategorycznych z wykorzystaniem wystandaryzowanych różnic w średnich. Dodatkowo różnice w dystrybucji skal wykorzystanych w ramach badań dla Xeomin® i badań dla komparatora w ramach porównania pośredniego opartego na wystandaryzowanych różnicach w średnich mogły doprowadzić do wyniku cechującego się dodatkowymi ograniczeniami.

Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości dodatkowo przeanalizowano skrajne warianty dawkowania z badań klinicznych, tj. 400 jednostek wnioskowanej technologii vs. 150 jednostek (DSA 30) lub 400 jednostek (DSA 31) Botox® vs. 500 jednostek (DSA 30) lub 1000 jednostek (DSA 31) preparatu Dysport®.

W ramach analizy uwzględniono również opcjonalne warianty dawkowania wnioskowanej technologii (tabela poniżej).

Tabela 2. Uwzględnione warianty dawkowania wnioskowanej technologii.

	Średnia	Dolna granica	Górna granica
Założenia poprzedniej analizy [47]: badanie ankietowe	■	■	■
Założenia poprzedniej analizy [47]: warunki badań	■	■	■
ChPL Xeomin (badanie) [57]	■	■	■
ChPL Botox (badanie) [56] ***	■	■	■
Średnie dawki w USA [79]	■	■	■
Mediana dawek w USA [79]	■	■	■
Średnie dawki w Polsce, 2018 [64]	■		
Zakres wynikający z wszystkich źródeł		■	■

* 23,95/6;

** analogiczny odstęp od średniej jak dla górnej granicy;

*** z uwzględnieniem konwersji jak w badaniu.

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

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego dotyczą objawowego leczenia:

- kurczu powiek, dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi);
- spastyczności kończyny górnej u dorosłych [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych we wskazaniu pierwszym (program B.28.) [37]. Niniejszy problem decyzyjny dotyczy wyłącznie wskazania drugiego, w którym wnioskowana technologia była refundowana do listopada 2018 roku (program B.57.).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [102].

W związku z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów; por. rozdział 3.4.) w opracowaniu nie dokonywano założeń w zakresie wejściowych charakterystyk chorych.

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii związane jest z taką samą skutecznością jak stosowanie komparatorów.

Pomimo braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami w prospektywny sposób [41], dostępne dowody naukowe oraz opinie ekspertów [80], [81] wskazują, że przy odpowiednim dawkowaniu nie ma różnic w skuteczności pomiędzy preparatami toksyny botulinowej typu A.

Brak istotnych różnic w skuteczności potwierdzają również założenia analiz przedkładanych agencjom HTA w Polsce [46], [47], [78] jak i na świecie [98], [99], [100], [101].

Na podstawie w/w źródeł danych ustalono, że wniosek dotyczący porównywalnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A jest bezdyskusyjny. Niemniej jednak kwestią niepewną pozostaje stosunek dawek poszczególnych preparatów toksyny botulinowej zapewniających takie same efekty kliniczne (tzw. iloraz konwersji dawek).

Mając na uwadze ograniczoną liczbę dostępnych badań klinicznych, na etapie Analizy klinicznej [41] przeprowadzono porównanie pośrednie wnioskowanej technologii ze stosowaniem preparatów Botox® i Dysport® przy uwzględnieniu badań różniących się dawkowaniem (wykorzystano tylko te badania, w których dawki preparatów toksyny botulinowej typu A odpowiadały dawkom z charakterystyk produktu leczniczego i programu lekowego).

Na podstawie tak przeprowadzonej analizy wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii (w dawce 400 jednostek na podanie) wiąże się z podobnymi efektami klinicznymi jak stosowanie Botox® (w badaniach klinicznych z dawkami z zakresu od 150 do 400 jednostek na podanie) lub stosowanie Dysport® w dawkach 500 lub 1000 jednostek na podanie.

Niemniej jednak zidentyfikowane dane kliniczne oraz metoda ich analizy (porównanie pośrednie) nie były wystarczające do oceny dawkowania poszczególnych preparatów równoważącego efekty [41]. Tym samym wnioski z Analizy klinicznej (brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej) odnosić należy do stosowania optymalnych dawek porównywanych leków. Przeprowadzenie porównania pośredniego efektów klinicznych, często wyrażanych w innych skalach, mógł doprowadzić do przypadkowego wykazania różnic między porównywanymi technologiami lub braku tych różnic. Istotne różnice w skuteczności często nie były obserwowane konsekwentnie w poszczególnych grupach badań, tj. obecne dla porównania względem komparatora stosowanego w niższych dawkach, ale nieobecne w przypadku porównania względem komparatora stosowanego w wyższych dawkach.

Dodatkowo ograniczenia zastosowanej metody porównania pośredniego opartej na wystandaryzowanych różnicach w średnich również mogły odpowiadać za pojawienie się nieprawidłowych wyników. Nie było możliwości potwierdzenia, że porównywane wyniki skal mogą być opisywane rozkładem normalnym, co jest niezbędnym warunkiem wiarygodnej meta-analizy danych kategorycznych z wykorzystaniem wystandaryzowanych różnicach w średnich. Dodatkowo różnice w dystrybucji skal wykorzystanych w ramach badań dla Xeomin® i badań dla komparatora w ramach porównania pośredniego opartego na wystandaryzowanych różnicach w średnich mogły doprowadzić do wyniku cechującego się dodatkowymi ograniczeniami.

Na podstawie przedstawionych powyżej argumentów w ramach analizy podstawowej wykorzystano dawki porównywanych preparatów toksyny botulinowej typu A określone na podstawie wyników przeglądów [80], [81], testując pozostałe warianty (również skrajne warianty oparte na dawkowaniach z badań klinicznych zidentyfikowanych w analizie klinicznej [41]) w analizie wrażliwości (por. rozdział 2.2.).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

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

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

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

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

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

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

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

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak dokładnych badań oceniających m.in. koszty pośrednie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w Polsce). Co więcej przy zakładanej technice analitycznej (analiza minimalizacji kosztów zakładająca taką samą skuteczność) z wysokim prawdopodobieństwem różnice w kosztach pośrednich między porównywanymi technologiami nie byłyby obserwowane.

Z uwagi na zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej, w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant ten jest zadowalającym przybliżeniem wyników z obydwu perspektyw – nie zidentyfikowano istotnych kosztów z perspektywy pacjenta (por. rozdział 3.6.).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji maksymalnie przez 2 lata lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów [37], [40].

Co więcej, dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie opcjonalnych technologii refundowanych (por. rozdział 2.4.).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres stosowania porównywanych technologii lekowych, tj. całkowity okres, w którym manifestują się różnice w koszcie stosowania porównywanych technologii.

W analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na poziomie 1 roku (jako najmniejsza jednostka horyzontu czasowego, której wielokrotność może odzwierciedlać wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzanej w pełnym horyzoncie czasowym); dostępne dane dotyczące dawkowania porównywanych technologii lekowych w Polsce dotyczą okresów jednorocznych [62], [63], [64] i 5-letnich (teoretyczny horyzont czasowy uwzględniony przy testowaniu strukturalnym modelu).

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

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono różnic w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że stosowanie porównywanych technologii wiąże się z taką samą skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem (por. rozdział 2.4.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, uwzględniając wyłącznie koszt stosowania porównywanych technologii jako koszt różniący.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego wskazującego na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków [30].

Niemniej jednak mając na uwadze przyjętą technikę analityczną nie przeprowadzono szczegółowych oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Zakwalifikowano dwie opcjonalne technologie refundowane (por. rozdział 2.2.) skutkiem czego należy stwierdzić, że technologia o niższym koszcie całkowitym, przy takich samych efektach klinicznych, będzie wiązać się z najniższym ilorazem kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) i nie jest konieczne przedstawienie oszacowań o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w celu identyfikacji opcjonalnej technologii refundowanej o najniższym CER.

Dodatkowo estymacja lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*) wymagana do kalkulacji CER wprowadzałaby dodatkowy parametr niepewny do niniejszej analizy ekonomicznej.

Mając na celu spełnienie wymagań stawianych analizom ekonomicznym przez Ministra Zdrowia [3], w analizie podstawowej przedstawiono zdyskontowane lata życia na terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji oraz przedstawiono kalkulację współczynników kosztów-efektywności (CER) jako iloraz kosztu całkowitego i liczby lat życia w trakcie stosowania porównywanych interwencji.

W analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – we wszystkich porównywanych grupach pacjentów taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak najniższa z cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = \min(CER_{opcjonalna\ technologia})$$

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \min\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.4.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \min(\text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia})$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen w wariantcie bez RSS skalkulowano progowe ceny zbytu netto. Przy ocenie progowych cen w ramach wariantu z RSS przeprowadzono kalkulację progowego ocenianego produktu dla szpitala (cena zbytu netto z VAT i marżą hurtową) zgodnie z charakterem proponowanego porozumienia.

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

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii lekowych.

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

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

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

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane.

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

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.1., 2.2. i 3.6. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w okresie badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41]

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

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Xeomin® w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych tylko z perspektywy płatnika publicznego (koszt preparatów toksyny botulinowej typu A). Nie zidentyfikowano kosztów różniących z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z stosowaniem preparatów toksyny botulinowej typu A wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Przy ocenie kosztów z perspektywy NFZ posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [59]-[70], [72]-[77] (maj 2019).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2019 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii. Koszt innych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i komunikatu DGL NFZ [49].

3.6.1. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

3.6.1.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Xeomin® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1055.1, toksyny botulinowe - 1” (por. rozdział 2.1).

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDAKTOWANE] zgodnie z aktualnie obowiązującymi cenami wnioskowanej technologii [37]. W opracowaniu uwzględniono proponowane porozumienie podziału ryzyka (por. rozdział 2.1.) polegające na [REDAKTOWANE]

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 3. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Xeomin®.

	Bez RSS	Z RSS
Grupa limitowa (lek wyznaczający limit)	„1055.1, toksyny botulinowe - 1” (Xeomin®)	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	0%	
Cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Cena hurtowa brutto	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Limit finansowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kwota refundacji NFZ	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Odpłatność świadczeniobiorcy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że koszt jednostki toksyny botulinowej typu A w preparacie Xeomin® wynosi z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

3.6.1.2. KOSZT PODAWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI I DIAGNOSTYKI

W opracowaniu uwzględniono koszty realizacji programu lekowego wśród pacjentów ze spastycznością kończyny górnej po udarze mózgu – koszt świadczeń diagnostycznych na poziomie 324,48 PLN (roczny

koszt przypisany każdemu pacjentowi) [72] oraz koszt podawania toksyny botulinowej typu A na poziomie kosztu jednego dnia pobytu w szpitalu w celu podania leku w programie () [70].

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że każdy pacjent, niezależnie od stosowanego leku i okresu leczenia w programie generować będzie koszt dla NFZ 3 dni pobytu w szpitalu w celu podania leku w programie w okresie jednego roku.

3.6.2. KOSZT STOSOWANIA KOMPparatorÓW

W ramach wariantu bez RSS uwzględniono oficjalne ceny i limity finansowania aktualnie refundowanych preparatów toksyny botulinowej typu A; w wariantcie z RSS dla wnioskowanej technologii uwzględniono koszt aktualnie refundowanych preparatów toksyny botulinowej typu A określony na podstawie komunikatu DGL NFZ za 2018 rok [49].

Na uwagę zasługują, że w opracowaniu nie uwzględniono najnowszych danych dotyczących średniego kosztu komparatorów wg DGL NFZ – danych z komunikatu DGL NFZ z 29 maja 2019 roku za okres styczeń-luty 2019 roku. Wspomniany okres jest zbyt krótki na ocenę wiarygodnego kosztu oraz może zawierać więcej błędów niż dane za okres roczny, które jako jedyne podlegają weryfikacji przez NFZ, o czym świadczą publikowane dotychczas korekty komunikatów rocznych (www.nfz.gov.pl). Niemniej jednak dane z tego okresu nie różnią się istotnie (<1,3%) od uwzględnionych (por. dane przedstawione w arkuszu „Obliczenia” modelu decyzyjnego).

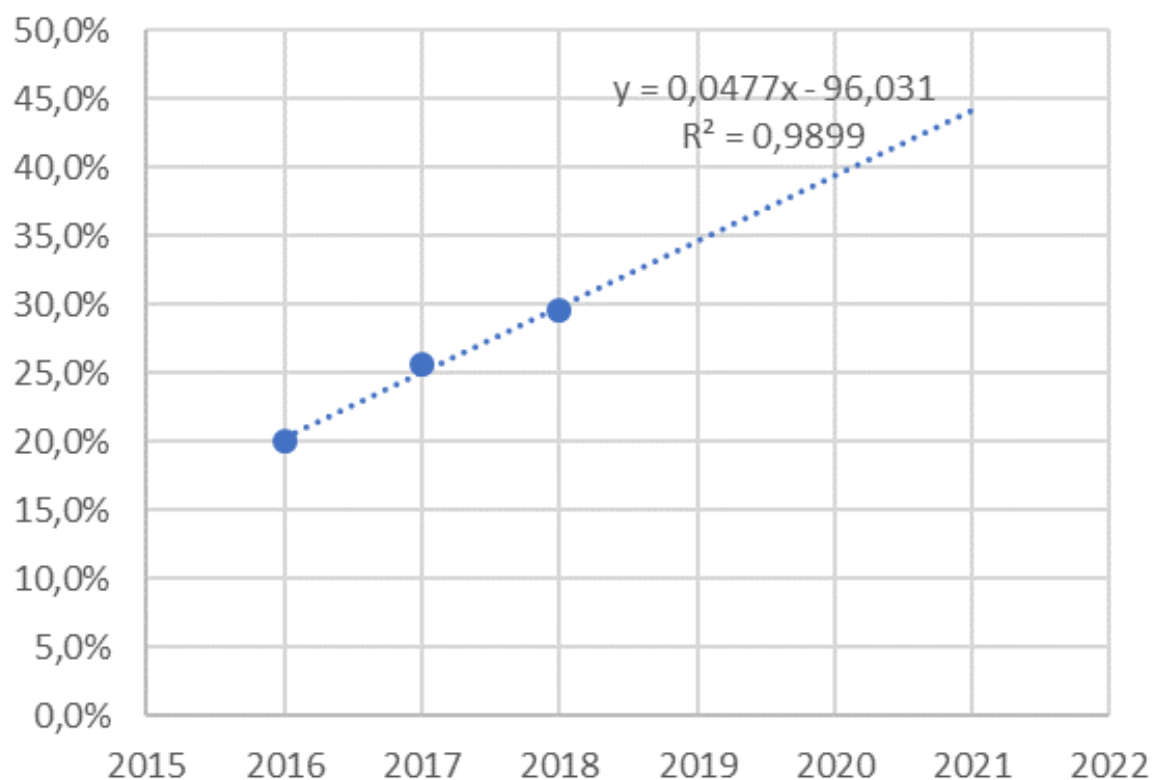
Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Koszt jednostkowy komparatorów.

	Koszt oficjalny (wariant bez RSS)	Koszt w 2018 (Wariant z RSS)
Botox® 100 j.	6,4300 PLN	5,5058 PLN
Dysport® 300 j.	2,3678 PLN	1,2689 PLN
Dysport® 500 j.	2,3678 PLN	1,2794 PLN

Ponieważ koszt jednostki preparatu Dysport® różni się nieznacznie między prezentacjami zawierającymi 300 i 500 jednostek w fiolece, w ramach analizy uwzględniono dodatkowo odsetek wykorzystania fiolek 300 jednostek w całym rynku sprzedaży preparatów Dysport®.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dotyczące chorych leczonych w programie B.57. w 2018 roku (29,6%) [64]; w analizie wrażliwości uwzględniono dane z lat 2016 – 2017 oraz dane ekstrapolowane do 2021 roku (rysunek poniżej), tj. w zakresie od 20,1% do 39,4%.



Rysunek 1. Ekstrapolacja wykorzystania fiolek 300 jednostek wśród wszystkich fiolek produktu Dysport®.

3.7. DYSKONTOWANIE

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

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Brak dyskontowania (stopy dyskontowe = 0%)	
DSA 02	Horyzont czasowy	1 rok
DSA 03		5 lat
DSA 04	Iloraz konwersji dawek preparatów toksyny botulinowej	Na podstawie poprzedniej analizy [47] (1 fiołka = 1 fiołka)
DSA 05		Równoważne dawkowanie w analizie dla Dysport, SMC, 2013 [101] (sprzeczne z [95])
DSA 06		Równoważne dawkowanie w analizie dla Dysport [100]
DSA 07		Średnie dawki we Francji [84]
DSA 08		Średnie dawki we Francji [88]
DSA 09		Mediana dawek we Francji [88]
DSA 10		Średnie dawki w USA [79]
DSA 11		Mediana dawek w USA [79]
DSA 12		Średnie dawki w Polsce, 2018 [64]
DSA 13		Na podstawie przeglądów [80,81]
DSA 14		Zużycie wnioskowanej technologii lekowej
DSA 15	Założenia poprzedniej analizy [47]: warunki badań	
DSA 16	ChPL Xeomin® (badanie) [57]	
DSA 17	ChPL Botox® (badanie) [56]	
DSA 18	Średnie dawki w USA [79]	
DSA 19	Mediana dawek w USA [79]	
DSA 20	Średnie dawki w Polsce, 2018 [64]	
DSA 21	Minimum	
DSA 22	Maksimum	
DSA 23	Dane dla 2016	
DSA 24	Dane dla 2017	
DSA 25	Dane dla 2018	
DSA 26	Dane dla 2019 (prognoza)	
DSA 27	Dane dla 2020 (prognoza)	
DSA 28	Dane dla 2021 (prognoza)	
DSA 29	Ceny Dysport® i Botox® na podstawie komunikatu DGL NFZ również w wariancie bez RSS	
DSA 30	Dodatkowe warianty dawkowania Xeomin®, Botox® i Dysport®, odpowiednio:	400 j. vs. 150 j. vs 500 j.
DSA 31		400 j. vs. 400 j. vs 1000 j.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowej typu A) w leczeniu .



Tabela 6. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło												
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. roku analizy		Wytyczne AOTMiT [1]												
Horyzont czasowy	2 lata		Założenia, [1]												
Zużycie fiolek wnioskowanej technologii na rok, na pacjenta	4,03 (1,34 fiolek/podanie x 3 podania)		Dane z 2018 roku [64]												
Iloraz konwersji dawek, Xeomin® : Botox® : Dysport® (w jednostkach)	1 : 1 : 3		Na podstawie przeglądów [80], [81]												
Koszt wnioskowanej technologii, za fiolkę 100 j.	Wariant bez RSS: cena zbytu netto równa [redacted] Wariant z RSS: maksymalny koszt równy [redacted]		Propozycja wnioskodawcy												
Koszt jednostkowy aktualnie refundowanych preparatów	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt oficjalny (wariant bez RSS)</th> <th>Koszt w 2018 (wariant z RSS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Botox® 100 j.</td> <td>6,4300 PLN</td> <td>5,5058 PLN</td> </tr> <tr> <td>Dysport® 300 j.</td> <td>2,3678 PLN</td> <td>1,2689 PLN</td> </tr> <tr> <td>Dysport® 500 j.</td> <td>2,3678 PLN</td> <td>1,2794 PLN</td> </tr> </tbody> </table>			Koszt oficjalny (wariant bez RSS)	Koszt w 2018 (wariant z RSS)	Botox® 100 j.	6,4300 PLN	5,5058 PLN	Dysport® 300 j.	2,3678 PLN	1,2689 PLN	Dysport® 500 j.	2,3678 PLN	1,2794 PLN	Aktualne Obwieszczenie Min. Zdr. [37], komunikat DGL NFZ za 2018 rok [49]
		Koszt oficjalny (wariant bez RSS)	Koszt w 2018 (wariant z RSS)												
	Botox® 100 j.	6,4300 PLN	5,5058 PLN												
	Dysport® 300 j.	2,3678 PLN	1,2689 PLN												
Dysport® 500 j.	2,3678 PLN	1,2794 PLN													
Odsetek wykorzystania fiolek 300 j. wśród wszystkich fiolek leku Dysport®	29,6%		Dane dotyczące 2018 roku dotyczące programu B.57. [64]												
Koszt realizacji programu lekowego	Koszt świadczeń diagnostycznych: 324,48 PLN (roczny koszt); Koszt podawania toksyny botulinowej typu A: [redacted]		Założenia, załączniki do Zarządzenia Prezesa NFZ [70], [72]												

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

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej: horyzont czasowy analizy.

	Xeomin®	Botox®	Dysport®
Efekty zdrowotne			
Zdyskontowana liczba lat terapii	■	■	■
Kategorie kosztu			
Koszt toksyny botulinowej (bez RSS)	■	■	■
Koszt toksyny botulinowej (z RSS)	■	■	■
Koszt realizacji programu	■	■	■
Całkowity koszt			
Wariant bez RSS	■	■	■
Wariant z RSS	■	■	■
Różnica w koszcie całkowitym			
Wariant bez RSS	-	■	■
Wariant z RSS	-	■	■
Iloraz kosztów i wyników zdrowotnych, CER (PLN/QALY)			
Wariant bez RSS	■	■	■
Wariant z RSS	■	■	■

Tabela 8. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: ceny progowe Xeomin®.

	Wariant bez RSS (cena zbytu netto)	Wariant z RSS (maksymalny koszt dla szpitala)
Botox®	■	■
Dysport®	■	■
art. 13. ust 3	■	■

* wartość równa progowej cenie zbytu netto w wariantcie bez RSS w przypadku odjęcia VAT i marży hurtowej.

Stosowanie produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu spasty czności kończyny górnej po udarze mózgu w horyzoncie 2-letnim było:

- w wariantcie bez RSS:

■ [redacted]

■ [redacted]

- w wariantcie z RSS:

■ [redacted]

■ [redacted]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.2. niniejszego opracowania.

Przeprowadzona analiza wrażliwości (31 scenariuszy, w tym 28 różniących się od analizy podstawowej) wykazała stabilność wniosków z analizy.

Ze względu na niewielkie różnice w koszcie porównywanych technologii wykazane w analizie podstawowej, w ramach analizy wrażliwości kilkakrotnie zaobserwowano zmianę wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

Najczęściej zmianę wniosku zaobserwowano w przypadku wariantu bez RSS (jednokrotnie [3,2% scenariuszy] w przypadku porównania z lekiem Botox® oraz 10-krotnie [32,3%] dla porównania z Dysport®).

W wariantcie z RSS zmianę wniosku w przypadku porównania z Dysport® zaobserwowano w ramach dwóch (6,5%) scenariuszy uwzględniających opcjonalne źródła informacji na temat równoważnego dawkowania porównywanych technologii, tj. w przypadku uwzględnienie dawkowania porównywanych technologii jak w analizach przedkładanych AOTMiT [47] i SMC [101] wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od produktu Dysport®.

W przypadku porównania z Botox® w wariantcie z RSS zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku testowania skrajnego wariantu dotyczącego dawkowania porównywanych interwencji (400 jednostek Xeomin® vs. 150 jednostek Botox®).

Ustalono, że najwyższy wpływ na wnioski z analizy mają parametry określające wysokość dawek porównywanych technologii zapewniających takie same efekty kliniczne (tzw. iloraz konwersji preparatów toksyny botulinowej typu A).

Maksymalny zakres kosztu inkrementalnego określony w ramach analizy wrażliwości wyniósł (ujemne wartości wskazują, że wnioskowana technologia jest tańsza):

- w wariancie bez RSS:

[REDACTED]

- w wariancie z RSS:

[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych informacji uznano, że nie istnieją przesłanki do zmiany wniosku względem analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano:

- ograniczone dowody dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem komparatorów (brak badań bezpośrednich o wysokiej jakości; brak badań mających na celu identyfikację dawek porównywanych leków zapewniających takie same efekty kliniczne) [41];
- ograniczone informacje na temat schematów leczenia oraz wyników zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (brak możliwości określenia dawek porównywanych technologii w praktyce klinicznej po korekcie względem potencjalnych czynników zakłócających, jak np. różne charakterystyki pacjentów).

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.1.) zidentyfikowano 12 badań ekonomicznych. Większość badań porównujących dostępne preparaty toksyny botulinowej typu A uwzględniała analizę minimalizacji kosztów jako technikę analityczną. Wnioski z tych analiz były uwarunkowane założeniami na temat dawkowania równoważącego efekty (większość badań uwzględniała iloraz konwersji dawek na poziomie: 1 jedn. Xeomin®: $\geq 2,5$ jedn. Dysport®, ≥ 1 jedn. Botox®).

Mając na uwadze, iż niniejszą analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu: odrębnych danych kosztowych niż opublikowane analizy dla innych warunków niż polskie oraz odrębnej metody oceny zużycia porównywanych preparatów niż poprzednia analiza dla warunków polskich [47], należy stwierdzić, że założenia i wnioski z przeprowadzonej analizy ekonomicznej są zgodne z założeniami i wnioskami z poprzedniej analizy ekonomicznej.

Niemniej jednak pomimo różnicy w kosztach jednostkowych, wyniki analiz przedkładanych zagranicznym agencjom HTA [98]-[101] wydają się potwierdzać wnioski z niniejszej analizy ekonomicznej – stosowanie wnioskowanej technologii nie jest istotnie droższe od stosowania pozostałych preparatów toksyny botulinowej typu A, a w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS jest wyraźnie tańsze od stosowania Botox®.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

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

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeomin® w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu pełnego spektrum propozycji Wnioskodawcy (z RSS) jest związane z: nieistotnie wyższym kosztem od stosowania preparatu Dysport® oraz niższym kosztem od stosowania preparatu Botox®.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość terapii innymi preparatami toksyny botulinowej typu A, a do listopada 2018 roku również miał możliwość stosowania wnioskowanej technologii.

Oznacza to, że Decydent uznał za zasadne finansowanie stosowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Niemniej jednak, z powodu niedopatrzeń proceduralnych po stronie podmiotu odpowiedzialnego, wnioskowana technologia została usunięta z wykazu leków refundowanych.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania kolejnej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Pozwoli to lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb chorego i zwiększy prawdopodobieństwo dostępu do preparatu toksyny botulinowej typu A w przypadku ewentualnych problemów z dostępnością do innych preparatów toksyny botulinowej typu A (mało prawdopodobne jest zdarzenie, że kilka preparatów toksyny botulinowej typu A będzie miało ograniczoną dostępność z powodów np. produkcyjnych; im większa liczba refundowanych preparatów tym to prawdopodobieństwo mniejsze).

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted content]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano częstej zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Ustalono, że najwyższy wpływ na wnioski z analizy mają parametry określające wysokość dawek porównywanych technologii zapewniających takie same efekty kliniczne (tzw. iloraz konwersji preparatów toksyny botulinowej typu A).

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: maj 2019).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, 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;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 OZY 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. Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making.* 2007; 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;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms.* Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics.* 2011;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;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;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;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie

- ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: maj 2019).
- [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 ;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: maj 2019).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: maj 2019).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, maj 2019 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, maj 2019 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. 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 z 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: maj 2019).
- [45] 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.
- [46] AWA do zlecenia 168/2013 dla Dysport. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1364>
- [47] AWA do zlecenia 91/2014 dla Xeomin. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2658>
- [48] Statystyka NFZ. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>
- [49] 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.
- [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;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.ups.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: maj 2019).
- [55] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012 Feb 1;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9
- [56] Charakterystyka produktu leczniczego Botox, <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20166>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Xeomin, <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19279>
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Dysport, <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20155>.
- [59] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 22/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [60] Opis grup. Załącznik nr 2 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
- [61] Katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [62] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [63] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [64] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [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 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [67] Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 74/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [68] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych od 01.07.2018 r. do 31.12.2018 r. Załączniki nr 1-5 do zarządzenia nr 73/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [69] Katalog współczynników. Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [71] Katalog leków refundowanych. Załącznik nr 1m do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [73] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [74] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [75] Katalog produktów TISS. Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [76] Katalog radioterapii. Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [77] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [78] AWA do zlecenia 40/2014 dla Botox. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2425>
- [79] Dinet J, Lambrelli D, Balcaitiene J. Economic Modeling of The Use of Botulinum Toxin A in A Homogenous Patient Population Based on Real-Life Clinical Practice: Ulis-Ii (The Upper Limb International Spasticity Study). *Value Health.* 2014;17(7):A377. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2596.
- [80] Scaglione F. Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins (Basel).* 2016 Mar 4;8(3). pii: E65. doi:10.3390/toxins8030065.
- [81] Ravenni R, De Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci.* 2013;34(7):1043-8. doi: 10.1007/s10072-013-1357-1.
- [82] Makino K, Tilden D, Guarnieri C, Mudge M, Baguley IJ. Cost Effectiveness of Long-Term Incobotulinumtoxin-A Treatment in the Management of Post-stroke Spasticity of the Upper Limb from the Australian Payer Perspective. *Pharmacoecon Open.* 2019;3(1):93-102. doi: 10.1007/s41669-018-0086-z.
- [83] Rychlik R, Kreimendahl F, Schnur N, Lambert-Baumann J, Dressler D. Quality of life and costs of spasticity treatment in German stroke patients. *Health Econ Rev.* 2016;6(1):27. doi: 10.1186/s13561-016-0107-5.

- [84] Schnitzler A., Rousset L., de Oliveira L., Velickovic D., Danchenko N. Economic benefits of adult upper limb spasticity treatment with abobotulinumtoxinA compared with onabotulinumtoxinA or incobotulinumtoxinA: Analysis of a real-life setting in France. *Toxicon* 2018 156 Supplement 1 (S103-S104).
- [85] de Andrés-Nogales F., Oyagüez I., Morell A., Casado M.Á. Cost analysis of botulinum toxin a (botox® and xeomin®) in real-world clinical practice. *Value in Health* 2018 21 Supplement 3 (S334-).
- [86] Turcu-Stiolică A., Subțirelu M. Cost-effectiveness of treating romanian post-stroke patients with upper limb spasticity with incobotulinumtoxin-A against conventional therapy. *Value in Health* 2018 21 Supplement 1 (S206-S207).
- [87] K Makino, D Tilden, C Guarnieri, M Mudge, I Baguley. Cost-effectiveness of incobotulinumtoxin-a in the longer-term management of post-stroke spasticity of the upper limb. *Value in Health* 2017 20 :9 (A724).
- [88] J.Dineta, M.Lambrelli, M.Rabbani. Economic modeling of the use of botulinum toxin A in a homogenous patient population based on real-life clinical practice: ULIS-II (The Upper Limb International Spasticity Study); the French perspective. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2015 58 SUPPL. 1 (e88).
- [89] R. Yagudina, A. Kulikov, D. Ugrekhelidze. Pharmacoeconomic study of botulinum toxin type a in treatment of post-stroke spasticity in the Russian federation: Cost-effectiveness analysis. *Value in Health* 2014 17 :7 (A395).
- [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] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
- [95] Robertson A, Datta P, Kusel J, Page S, Soon J. Real-World Data And Budget Impact Analysis for Incobotulinum Toxin A and Onabotulinum Toxin A for Upper Limb Post-Stroke Spasticity At A Uk Centre. *Value Health.* 2015;18(7):A752. doi:10.1016/j.jval.2015.09.2911.
- [96] GUS. Trwanie życia w 2017 r. 09.08.2018. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html>
- [97] GUS. Rocznik Demograficzny 2018. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html>
- [98] PBAC. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/incobotulinumtoxin-psd-07-2014.pdf>
- [99] CADTH. Xeomin. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Xeomin_Post-Stroke_Spasticity-December-18-2009.pdf
- [100] CADTH. Dysport. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0517_Dysport_Therapeutic_PE_Report.pdf
- [101] SMC. Dysport. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1486/clostridium_botulinum_type_a_toxin_300500_unit_injection_dysport_resub_final_dec_2012_amended_201212_for_website.pdf
- [102] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, maj 2019 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dostępne informacje na temat dawkowania równoważącego efekty kliniczne porównywanych technologii i/lub dawek obserwowanych w praktyce klinicznej.	12
Tabela 2. Uwzględnione warianty dawkowania wnioskowanej technologii.	14
Tabela 3. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Xeomin®.	22
Tabela 4. Koszt jednostkowy komparatorów.	23
Tabela 5. Scenariusze analizy wrażliwości.	25
Tabela 6. Parametry i założenia analizy podstawowej.	26
Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej: horyzont czasowy analizy.	27
Tabela 8. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: ceny progowe Xeomin®.	27
Tabela 9. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	42
Tabela 10. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 29.05.2019).	43
Tabela 11. Badanie ekonomiczne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego.	47
Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości. Część 1.	49
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości. Część 2.	50
Tabela 14. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	52

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Ekstrapolacja wykorzystania fiolek 300 jednostek wśród wszystkich fiolek produktu Dysport®	24
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	46

12. ANEKS

12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania toksyny botulinowej typu A (preparat Xeomin®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródła informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) dotyczące zastosowania Xeomin® w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu,

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. kurcz powiek, dystonia szyjna z przewagą komponenty rotacyjnej tj. kurczowy kręcz szyi),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak preparatu Xeomin®),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

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

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

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

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

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

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

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażenia Emtree w miejscu Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu

wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń MESH (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń MESH na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowej typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w ramach programu lekowego.



Tabela 9. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<p>((((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))</p>	Łącznie	<p>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>

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

Tabela 10. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 29.05.2019).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja (botulinum AND toxin) OR xeomin OR incobotulinum OR incobotulinumtoxin OR incobotulinumtoxinA	212	20024	36973
#2	Wskazanie	52	2072	3644

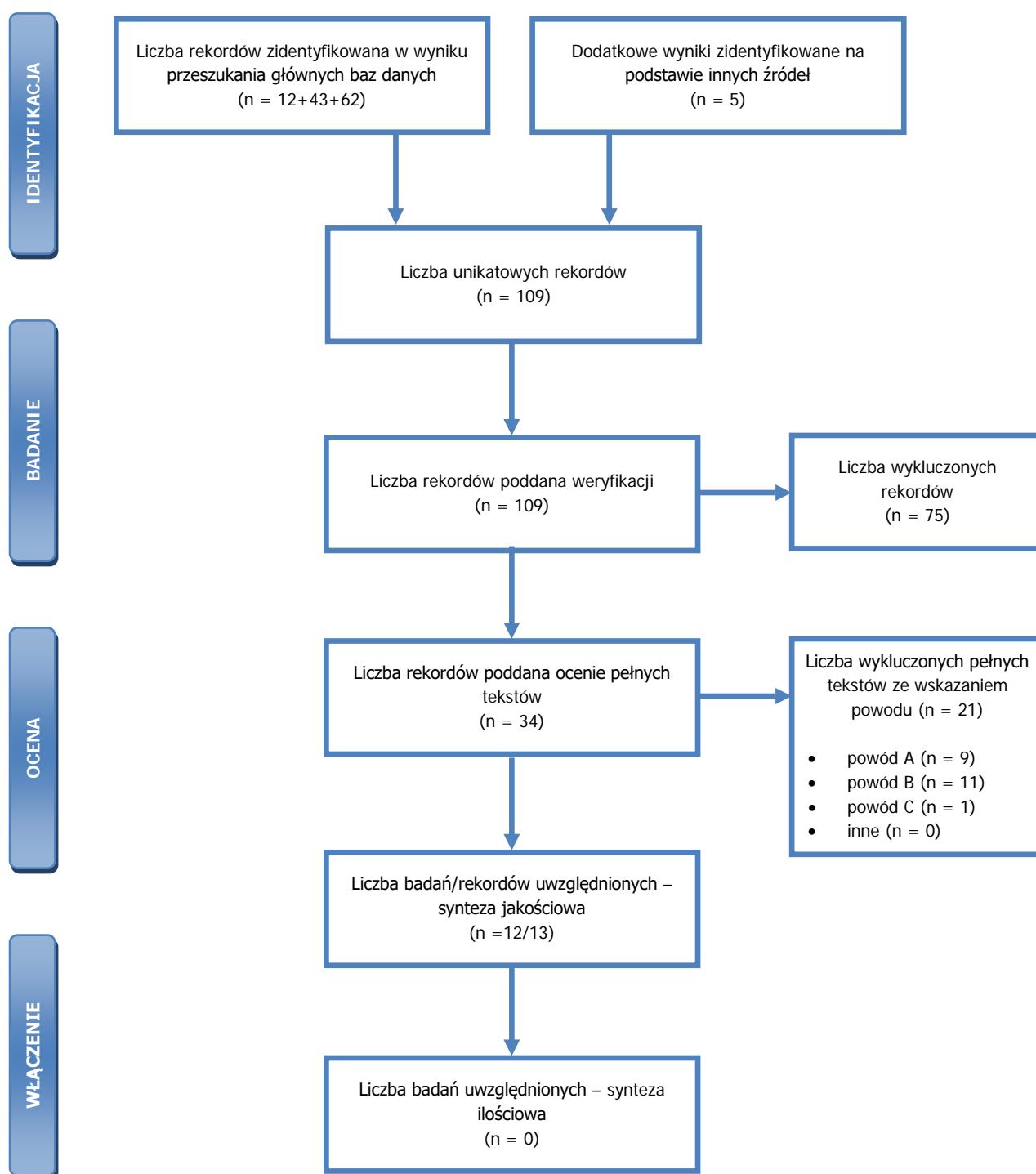
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xeomin® (toksyna botulinowej typu A) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu w ramach programu lekowego.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p>CRD: <i>(stroke OR apoplexia OR ((cerebral OR cerebrovascular) AND (apoplexy OR accident OR attack))) AND (spasticity OR spastic OR spasticism OR MeSH DESCRIPTOR Muscle Spasticity EXPLODE ALL TREES)</i></p> <p>PubMed: <i>("Muscle Spasticity"[Mesh] OR spasticity[tiab] OR spastic[tiab] OR spasticism[tiab]) AND (stroke[tiab] OR apoplexia[tiab] OR ((cerebral[tiab] OR cerebrovascular[tiab]) AND (apoplexy[tiab] OR accident[tiab] OR attack[tiab])))</i></p> <p>EMBASE.com: <i>('spasticity'/exp OR spasticity:ab,ti OR spastic:ab,ti OR spasticism:ab,ti) AND (stroke:ab,ti OR apoplexia:ab,ti OR ((cerebral:ab,ti OR cerebrovascular:ab,ti) AND (apoplexy:ab,ti OR accident:ab,ti OR attack:ab,ti)))</i></p>			
#3	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: <i>(((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i></p> <p>EMBASE: <i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i></p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	780835	1 082 468

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#4	Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	12	43	62
Suma rekordów		117		
Liczba unikatowych rekordów:		104		
Dodatkowe źródła informacji*:		5 (PBAC, 2xCADTH, SMC, AOTMiT)		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		109		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		109		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		34		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	21		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	9		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	11		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	1		
	• inne:	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		13 (12) [47], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [98], [99], [100], [101]		

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



Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 12 analiz ekonomicznych uwzględniających stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu spastyczności kończyny górnej wśród chorych po udarze.

Informacje na temat uwzględnionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Badania ekonomiczne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie (konflikt interesów)	Zarys metod	Wyniki
[47]	Analiza minimalizacji kosztów stosowania preparatów toksyny botulinowej typu A w Polsce; perspektywa płatnika publicznego	Wszystkie preparaty o takim samym koszcie przy zużyciu na poziomie 1 fiołki (z uwzględnieniem kosztu niewykorzystanej części fiołki)
[82], [87] (Merz)	Pełnotekstowa publikacja analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego z Australii; Xeomin® (3,52 fiołki na podanie) do max 4 cykli vs Xeomin® (3,52 fiołki na podanie) bez ograniczeń w horyzoncie 5 lat (5% stopy dyskontowe)	Przedłużenie stosowania Xeomin® wiązało się z wyższym kosztem (A\$4533), przy dodatkowym efekcie zdrowotnym (0,076 QALY) Przedłużenie stosowania Xeomin było kosztowo-użyteczne z ICER równym A\$59 911 za dodatkowy QALY
[83] (brak)	Pełnotekstowa analiza kosztów-użyteczności przeprowadzona przy prospektywnym badaniu obserwacyjnym w Niemczech; porównanie Xeomin® (108 pacjentów) ze standardowym leczeniem (110 pacjentów)	ICER od 768 EUR do 11.549 EUR za dodatkowy QALY w zależności od przyjętej definicji odpowiedzi (odpowiedź skorelowano z zyskiem QALY)
[84] (Ipsen)	Abstrakt konferencyjny opisujący analizę minimalizacji kosztów preparatów toksyny botulinowej typu A opartą na danych (nieskorygowanych względem potencjalnych czynników zakłócających) z praktyki klinicznej we Francji	<u>Roczne koszty:</u> Dysport®: 614 EUR, Botox® 1 453,5 EUR Xeomin® 1 624,5 EUR (przyjęto częstsze stosowanie Xeomin® od innych preparatów)
[85]	Abstrakt konferencyjny opisujący analizę minimalizacji kosztów preparatów toksyny botulinowej typu A opartą na przeglądach literatury (badania z praktyki klinicznej); płatnik za świadczenia w Hiszpanii	Roczny koszt stosowania: 676,11 EUR (Botox®) and 868,23 EUR (Xeomin®) Uwzględniono wyższą dawkę Xeomin® na podstawie syntezy (?) badań obserwacyjnych
[86]	Abstrakt konferencyjny opisujący analizę kosztów-użyteczności Xeomin® vs standardowe leczenie; płatnik publiczny w Rumunii, horyzont 5 lat, 5% stopy dyskontowe	ICER od 3285 EUR do 4638 EUR za dodatkowy QALY w zależności od przyjętej definicji odpowiedzi (odpowiedź skorelowano z zyskiem QALY)
[88]	Abstrakt konferencyjny opisujący analizę minimalizacji kosztów na podstawie danych z ośrodków medycznych we Francji uczestniczących w badaniu ULIS-II; perspektywa płatnika publicznego we Francji	<u>Roczne koszty:</u> Dysport®: 1123 EUR, Botox® 1784 EUR Xeomin® 1784 EUR (przyjęto taką samą częstotliwość stosowania preparatów, różnice tylko w dawkach na podanie)
[89]	Abstrakt konferencyjny opisujący analizę kosztów-efektywności dla porównania poszczególnych preparatów toksyny botulinowej typu A względem standardowego leczenia; brak analizy inkrementalnej, kalkulacja CER z efektem pod postacią redukcji spastyczności o 1 pkt w zmodyfikowanej skali Ashworth; horyzont 1 roku, perspektywa płatnika za świadczenia w Rosji	<u>CER:</u> Dysport®: 11356 USD/efekt, Botox® 18532 USD/efekt, Xeomin® 23287 USD/efekt CER dla toksyny botulinowej typu A (wszystkie preparaty) niższy od CER dla leczenia standardowego (uwzględniono nieistotne różnice między preparatami przy kalkulacji CER; brak danych na temat dawek)
[98]	Streszczenie analizy ekonomicznej dla Xeomin® przedkładanej PBAC. Analiza minimalizacji kosztów vs. Botox® na podstawie dawek zapewniających	Stosowanie obydwu leków związane z takim samym kosztem

Badanie (konflikt interesów)	Zarys metod	Wyniki
	takie same efekty kliniczne (229 jednostek co 87 dni dla obydwu leków)	
[99]	Streszczenie analizy ekonomicznej dla Xeomin® przedkładanej CADTH. Analiza minimalizacji kosztów vs. Botox® na podstawie dawek zapewniających takie same efekty kliniczne w ramach porównania pośredniego	Stosowanie Xeomin® tańsze lub związane z takim samym kosztem jak stosowanie Botox® (niższy koszt jednostki, ale niepewne dawkowanie bo brak bezpośrednich badań)
[100]	Streszczenie analizy ekonomicznej dla Dysport® przedkładanej CADTH. Analiza minimalizacji kosztów na podstawie dawek zapewniających takie same efekty kliniczne	Stosowanie Dysport® droższe od stosowania pozostałych preparatów, przy ilorazie konwersji Xeomin® : Botox® : Dysport® równym 1:1:2,5 i takim samym odstępem między podaniami leków (12 tyg.)
[101]	Streszczenie analizy ekonomicznej dla Dysport® przedkładanej SMC. Analiza minimalizacji kosztów na podstawie dawek zapewniających takie same efekty kliniczne w ramach porównania pośredniego	<u>Koszt dawki na podanie:</u> Dysport®: 924 GBP; Botox® 1385 GBP; Xeomin® 1062 EUR

ICER (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) - Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności.

12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 14. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	maj 2019
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 maj 2019)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje 29 maja 2019 r.
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 7-Tabela 8.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK / nie dotyczy	Tabela 7-Tabela 8.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	Nie dotyczy	Tabela 7-Tabela 8.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	Nie dotyczy	Tabela 7-Tabela 8.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 7-Tabela 8.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 6.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 6.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast 	TAK	Tabela 7-Tabela 8.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 7-Tabela 8.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4. / Rozdział 4.1.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4. / Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4. / Rozdział 4.1.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze 	TAK	Rozdział 3.4. / Rozdział 4.1.	-

	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	Szczegóły w arkuszu „Ustawienia”
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	Szczegóły w arkuszu „Ustawienia”
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości 	TAK	Rozdział 4.2.	-

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Wyniki z obydwu perspektyw tożsame; por. scenariusz DSA 04
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	Wyniki z obydwu perspektyw tożsame; por. scenariusz DSA 04
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	Wyniki z obydwu perspektyw tożsame; por. scenariusz DSA 04
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 9., Tabela 10	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz 	TAK	Rysunek 2.	-

	przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdziały 3.5.5. i 12.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości 	TAK	Rozdział 9.	

	umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	Na podstawie ograniczonych badań [41]
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.1.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazdkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.3., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-

4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	Nie dotyczy	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdział 2.2	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

	Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?			
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	Nie dotyczy	-	Wykorzystano wyłącznie opublikowane informacje; szczegóły w arkuszu „Dane wejściowe”
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	Szczegóły w arkuszu „Ustawienia” i „Dane wejściowe”

	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2. i 12.3.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^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, strony umożliwiające identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.