



---

**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze  
środków publicznych stosowania produktu leczniczego  
Fotivda® (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego  
dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem  
nerkowokomórkowym**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Wersja 1.05

Kraków, czerwiec 2019 (aktualizacja: luty 2020)

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

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

---

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	6
STRESZCZENIE.....	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	12
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	13
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	15
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	18
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	18
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	19
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	19
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	20
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	21
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	38
3.7. DYSKONTOWANIE.....	44
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	44
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	46
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	51
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	51
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	54
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	62
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	62
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	62
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	63
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	64
7. Dyskusja.....	64
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	65
9. BIBLIOGRAFIA.....	67
10. SPIS TABEL.....	71
11. SPIS RYSUNKÓW.....	72
12. ANEKS.....	73
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	73
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	78
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	86
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	96

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AIC</b>	ang. <i>Akaike information criterion</i> Kryterium informacyjne Akaikego
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>COMPARZ</b>	Akronim badania dotyczącego bezpośredniego porównania pazopanibu z sunitynibem w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [80], [81].
<b>DSA</b>	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; „Deterministyczna” analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
<b>HTA</b>	Ang. <i>Health Technology Assessment</i> Ocena technologii medycznych
<b>ICER</b>	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów rozliczane w systemie świadczeń zdrowotnych
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>MAIC</b>	ang. <i>Matched-Adjusted Indirect Comparison</i> ; porównanie pośrednie skorygowane poprzez dopasowanie charakterystyk
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PSA</b>	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>RCC</b>	ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i> ; Rak nerkowokomórkowy
<b>RDI</b>	ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ; Względna intensywność dawki
<b>RSS</b>	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie konsorcjum leków

---

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>TIVO-1</b>	Akronim badania dotyczącego bezpośredniego porównania tiwosanibu z sorafenibem w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [78], [79].
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda® (tiwosanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] za opakowanie 21 kapsułek niezależnie od mocy oraz [REDACTED]

[REDACTED] Zaadaptowano model analizy ekonomicznej dostarczony przez Wnioskodawcę. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ❖ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Fotivda® w I linii leczenia celowanego zamiast opcjonalnych technologii lekowych, w horyzoncie dożywotnym, jest:

[REDACTED]

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Fotivda®:

[REDACTED]

[REDACTED]

## STRESZCZENIE

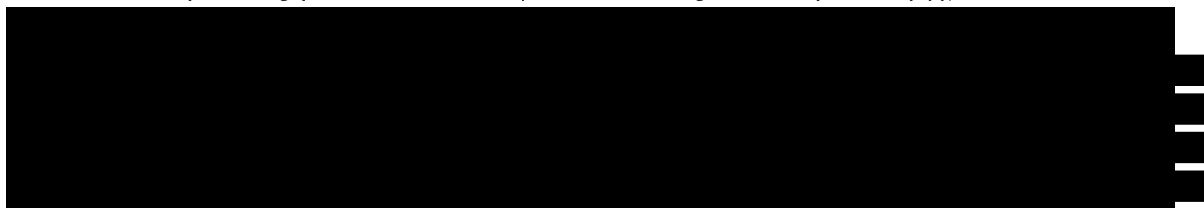
### CEL ANALIZY

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 Fotivda® (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

### 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 z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma*; RCC), wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu lub stosujący wcześniej leczenie oparte na cytokinach (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) (I),



- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 6 pkt 3, § 5 ust 2 pkt 4 i/lub § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] za opakowanie 21 kapsułek niezależnie od mocy oraz [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, 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 (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame.

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

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich (model globalny z danymi brytyjskimi). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie

raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej).

Przeprowadzono modelowanie uwzględniające dane dotyczące [REDAKTOWANE]

Niemniej jednak, w ramach niniejszego opracowania rozpatrywano również inne warianty modelowania [REDAKTOWANE]

W ramach analizy podstawowej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 147 024 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2015 – 2017).

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

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

## WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy podstawowej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Fotivda® w I linii leczenia celowanego raka nerkowokomórkowego w horyzoncie trwania życia chorego jest:





## 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 Fotivda® (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

## 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 z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *Renal Cell Carcinoma*; RCC), wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu lub stosujący wcześniej leczenie oparte na cytokinach (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem sorafenibu, pazopanibu lub sunitinibu (C),
- w opracowaniu w ramach wielu scenariuszy oceny efektów klinicznych pominięto lub uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), częstotliwości podejmowania leczenia celowanego kolejnych linii oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 6 pkt 3, § 5 ust 2 pkt 4 i/lub § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma EUSA Pharma wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Fotivda® 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 programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w I linii leczenia celowanego pacjentów z analizowanej populacji [40].

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

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej, gdyż rozważana decyzja dotyczy nowej i wysoce skutecznej technologii lekowej, niemającej swych odpowiedników refundowanych w Polsce. Na tej podstawie refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Co więcej, za przyjęciem finansowania wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej przemawia również aktualny sposób refundacji wszystkich technologii lekowych uwzględnionych w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” (wszystkie technologie refundowane są w osobnych grupach limitowych, niezależnie od obecności dodatkowego efektu względem pozostałych) [37].

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]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [105].

## 2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie tiwozanibu w I linii leczenia celowanego pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC). Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem sorafenibu, pazopanibu i sunitynibu [40].

[REDACTED]

Analizując powyższe informacje oraz zakres wskazań objętych refundacją dla leków stosowanych w programie lekowym „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [37] ustalono, że wnioskowana technologia powinna zostać porównana przede wszystkim ze stosowaniem pazopanibu i sunitynibu ([REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [40]. Analogiczne wnioski dotyczą również innych krajów europejskich – w Wielkiej Brytanii stwierdzono, że właściwe jest porównanie wnioskowanej technologii tylko z pazopanibem i sunitynibem [55], [56].

Niemniej jednak, opierając się na dostępności dowodów klinicznych (obecności badania TIVO-1 porównującego wnioskowaną technologię z sorafenibem) w ramach niniejszego opracowania stosowanie tiwozanibu zostało porównane ze stosowaniem sorafenibu, pazopanibu i sunitynibu.

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono stosowanie leków w I linii leczenia do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub zgonu przed progresją. W analizie ocenę długości stosowania porównywanych leków przeprowadzono przy uwzględnieniu przeżycia wolnego od progresji lub zgonu przed progresją (PFS).

[REDACTED]

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

### **2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują leczenie I linii pacjentów dorosłych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz pacjentów dorosłych bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej z wcześniejszej terapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z zastosowaniem cytokiny [57].

W ramach niniejszej analizy uwzględniono obydwie grupy chorych. Niemniej jednak, opierając się na danych uzyskanych [REDACTED] i analizie dostępnej literatury fachowej [40] ustalono, że podstawowym wskazaniem klinicznym, w którym wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku jej refundacji jest leczenie I linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (pacjenci wcześniej nieleczeni cytokinami).

W opracowaniu uwzględniono charakterystykę chorych jak w badaniach klinicznych dla wnioskowanej technologii. Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego wnioskowanej technologii – badania o akronimie TIVO-1 [78].

W ramach modelu żadne aspekty modelowania nie zostały skorelowane z wyjściowymi charakterystykami populacji chorych. Niemniej jednak, z uwagi na charakter docelowej populacji chorych, aspekt ten nie ma istotnego wpływu na wyniki. Analizowana populacja obejmuje chorych z zaawansowanym nowotworem, mających krótką oczekiwaną dalszą długość życia. W tej grupie chorych zarówno wiek jak i płeć z wysokim prawdopodobieństwem nie wpływa istotnie na obserwowane wyniki zdrowotne. Co więcej, uwzględnione dane dotyczą chorych losowo włączanych do międzynarodowego badania klinicznego, cechującego się kryteriami włączenia i wyłączenia analogicznymi do proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii lekowej.

Na podstawie przedstawionej wcześniej analizy charakterystyk chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji (głównie pacjenci wcześniej nieleczeni cytokinami), w opracowaniu uwzględniono dane kliniczne dotyczące tylko grupy chorych z badania klinicznego TIVO-1 nieleczonych wcześniej cytokinami (około 70% wszystkich chorych włączonych do tego badania) [78].

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [105].

W opracowaniu uwzględniono również wyniki [REDACTED] z wyszczególnieniem wyników, na podstawie których przeprowadzono niniejszą analizę ekonomiczną, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badań TIVO-1 [78] i COMPARZ [80], [81].**

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	1	1	1
[REDACTED]	2	2	2	2
[REDACTED]	3	3	3	3
[REDACTED]	4	4	4	4
[REDACTED]	5	5	5	5
[REDACTED]	6	6	6	6
[REDACTED]	7	7	7	7
[REDACTED]	8	8	8	8
[REDACTED]	9	9	9	9
[REDACTED]	10	10	10	10

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

Akronimy: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KPS: Karnofsky Performance Scale, MSKCC: Memorial Sloane Kettering Cancer Center Risk Score

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 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 porównywane interwencje mogą różnić się skutecznością kliniczną.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Opierając się na przedstawionych powyżej informacjach, w ramach wielu scenariuszy oceny efektów klinicznych porównywanych interwencji pominięto lub uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), częstotliwości podejmowania leczenia celowanego kolejnych linii oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Przeprowadzono [Redacted text block]

W ramach pierwszego wariantu testowano zarówno scenariusze uwzględniające [Redacted text block]



Analogicznie, w ramach drugiego wariantu testowano [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości (scenariusze DSA 07 i DSA 08) przeprowadzono również analizę [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Wariant analizy podstawowej uwzględniał najbardziej wiarygodne dane z badań klinicznych TIVO-1 i COMPARZ [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Przy ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono punkty końcowe badań klinicznych mające istotny wpływ zarówno na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PFS, zdarzenia niepożądane), długość ich życia (OS) i/lub wysokość kosztu z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (PFS); [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### 3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

#### 3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

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

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o [REDACTED] Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej). [REDACTED]

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 badań oceniających m.in. koszty pośrednie RCC w Polsce; wiek pacjentów sugeruje brak lub minimalne znaczenie kosztów utraconej produktywności przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów).

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

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

[REDAKTED]

Co więcej, dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii [REDAKTED]

[REDAKTED]

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje

[REDAKTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i wydłużenie przeżycia całkowitego, wynikające z przedłużenia przeżycia wolnego od progresji, przy zachowaniu takich samych schematów leczenia pacjentów po progresji (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną, polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy, uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 147 024 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2015 – 2017).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 6 Rozporządzenia [3]),
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 6 pkt 3, § 5 ust 2 pkt 4 i/lub § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen zbytu netto nie rozróżniano prezentacji wnioskowanej technologii.

[REDACTED]

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

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

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

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

### **3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH**

Przeprowadzono modelowanie kosztów, parametrów użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 10 lat, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach wariantu 1 i wariantu 2 (analiza wrażliwości) uwzględniono model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. *Partitioned Survival Modelling*). Model ten posiadał niektóre cechy typowego modelu Markowa z różnicą dotyczącą metody przypisywania pacjentów z kohorty do podstawowych stanów klinicznych (stan „PFS”, stan „Progresja” i stan „Zgon”). Przypisanie pacjentów do danego stanu odbywało się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu, tj.:

- odsetek pacjentów w stanie „Zgon” jako 1-estymator OS,
- odsetek pacjentów w stanie „PFS” jako estymator PFS;
- odsetek pacjentów w stanie „Progresja” jako estymator OS – estymator PFS.

W ramach modeli opartych na funkcjach przeżycia zakłada się, że stany kliniczne modelu (stan „PFS”, stan „Progresja” i stan „Zgon”) reprezentują kluczową sekwencję zdarzeń, których pacjenci mogą doświadczać w trakcie leczenia RCC przy założeniu, że zdarzenia te są progresywne, wzajemnie wykluczające się i są nieodwracalne (np. pacjent, który doświadcza progresji choroby i przechodzi do stanu „Progresja”, nie może odzyskać statusu przed progresją i powrócić do stanu „PFS”). Niemniej jednak, założenia te są zgodne z definicjami PFS i OS z badań klinicznych oraz z modelowaniem przeprowadzonym dla analogicznych technologii lekowych stosowanych w chorobach onkologicznych.

Schemat modelu i przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na rysunkach poniżej.



[Redacted text block]

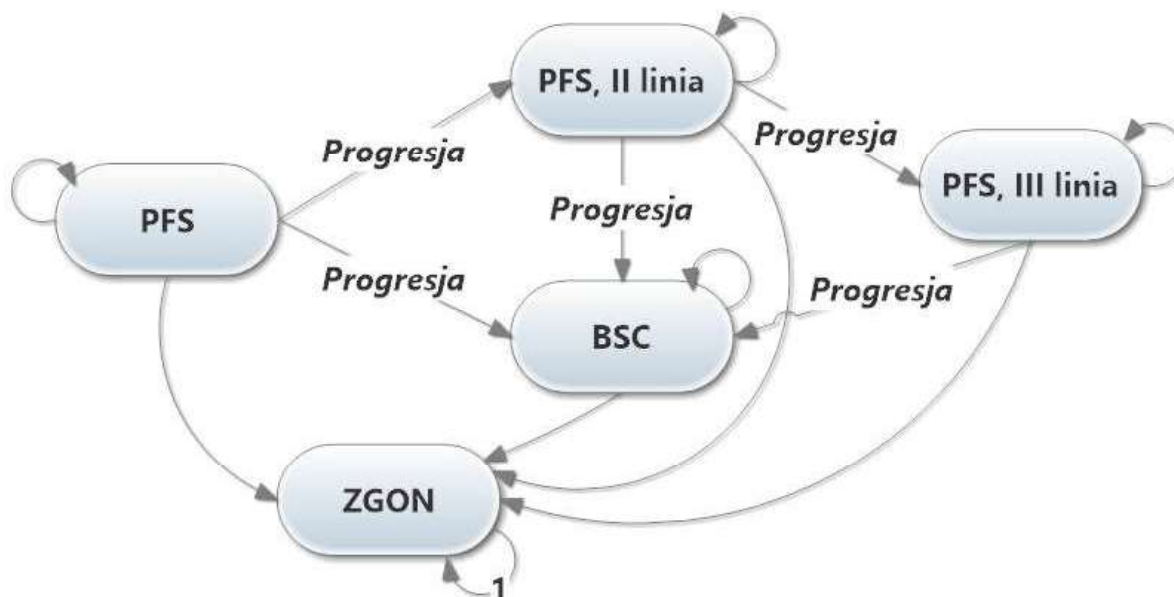
[Redacted text block]

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wariant 3 modelowania, który do oceny [Redacted text block]

Tym samym pacjenci po progresji choroby (wychodzący ze stanu „PFS”) przechodzili do kolejnych stanów typowego modelu Markowa.

Uproszczony schemat modelu został przedstawiony na rysunku poniżej.





Rysunek 3. Schemat wariantu 3 modelu: stany kliniczne i dozwolone przejścia między stanami.

Korektę połowy cyklu (obliczoną z wykorzystaniem metody opartej na tablicach trwania życia, jako średnia liczba pacjentów w danym stanie na początku i na końcu cyklu) zastosowano do wszystkich kosztów i wyników zdrowotnych w modelu, z wyjątkiem kosztów zakupu i podawania leków, które są stosowane w początkowej fazie cyklu.

W przypadku pozostałych punktów końcowych modelowania wykorzystanie liczebności kohorty danego stanu na początku lub na końcu danego cyklu doprowadziłoby do przeszacowania lub niedoszacowania tej liczebności. Zastosowano korektę połowy cyklu w celu złagodzenia tego nieodłącznego błędu, wynikającego z zastosowania czasu dyskretnego w modelach obrazujących zmiany stanów klinicznych pacjentów.

### 3.5.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS) I PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

W ramach badania TIVO-1 przeprowadzono porównanie efektów klinicznych wnioskowanej technologii z sorafenibem. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2. Oceny dopasowania modeli przeżycia (ang. Akaike information criterion, AIC).

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

W opracowaniu uwzględniono modele przeżycia określone niezależnie dla grup chorych stosujących tiwozanib i sorafenib. [REDACTED]

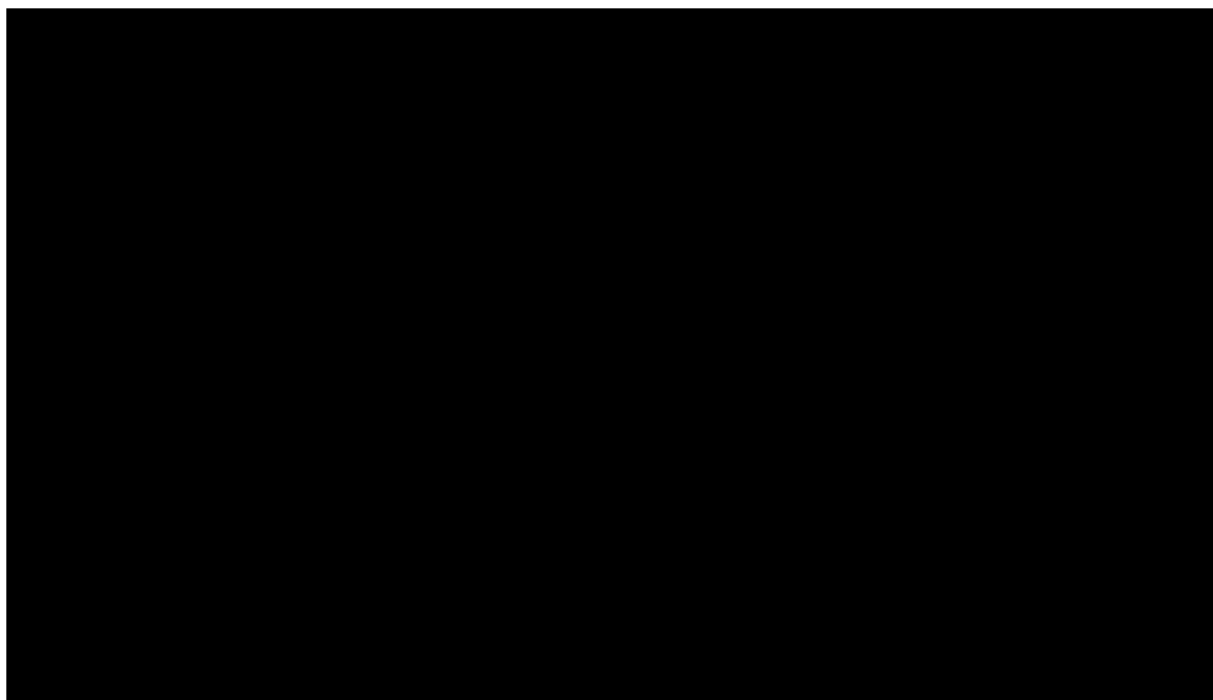
[REDACTED]

W analizie podstawowej wykorzystano modele najlepiej dopasowane pod względem statystycznym. W analizie wrażliwości uwzględniono pozostałe modele przeżycia opisane w tabeli powyżej.



Jako podstawowy ( [redacted] )  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted] Ponadto model ten dobrze odzwierciedlał obserwowane dane w okresie obserwacji badań klinicznych (rysunki poniżej).

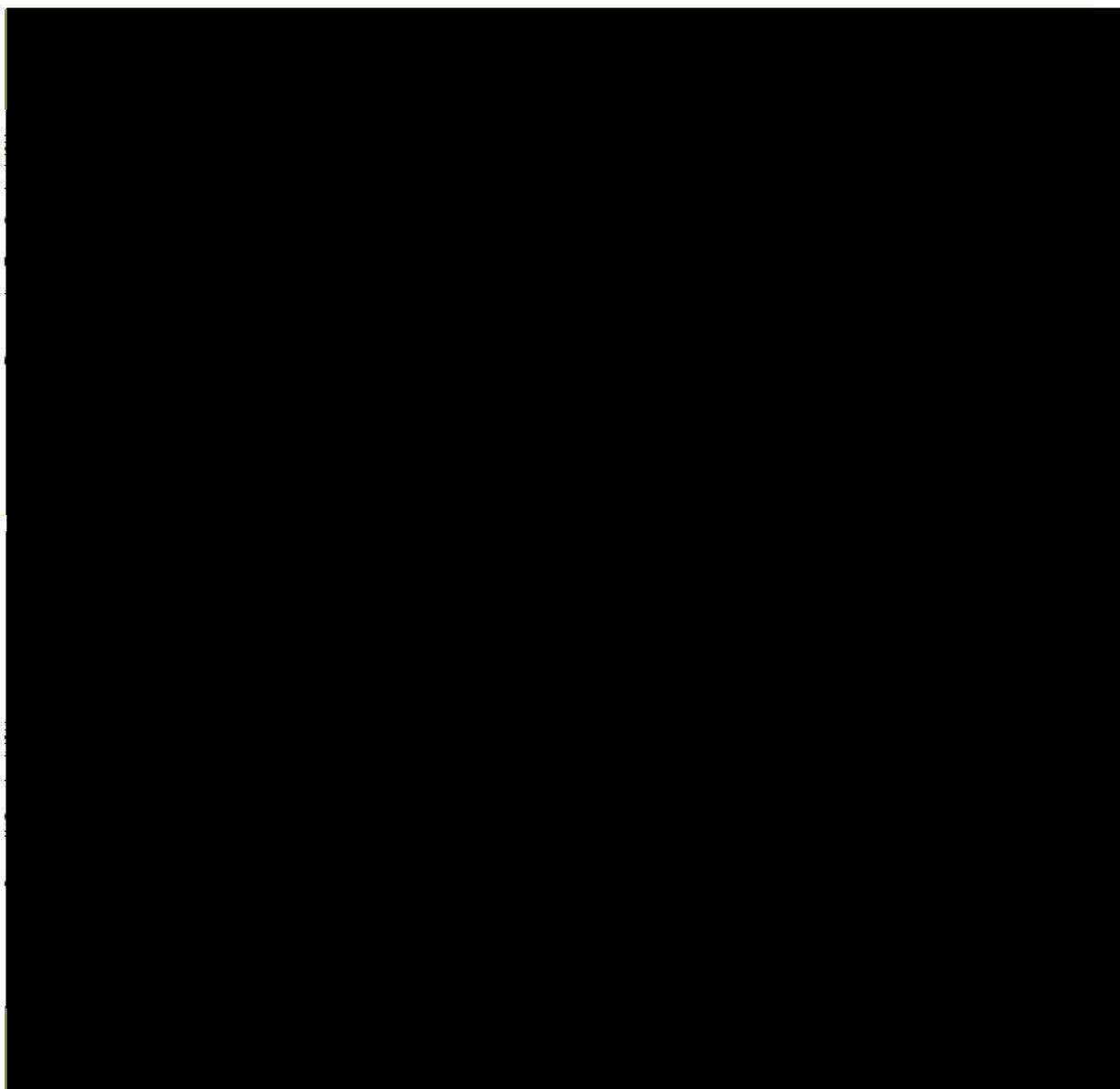




[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted text line]

[Redacted text block consisting of three lines]

[Redacted content]

[Redacted line]

[Redacted lines]

[Redacted lines]





### 3.5.3. KOLEJNE LINIE LECZENIA I ICH EFEKTY KLINICZNE

W analizie uwzględniono maksymalnie [REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono standardowe dawkowanie ww. schematów leczenia, [REDACTED]

[REDACTED]

Oceny efektów klinicznych technologii lekowych kolejnych linii dokonano na podstawie wtórnego źródła danych – przeglądu systematycznego ze stycznia 2018 roku, oceniającego efekty stosowania leków i BSC wśród chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami naczyniowośródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGH) [47]. Wspomniany przegląd w pełni pokrywa się z charakterystyką pacjentów, u których wystąpiła progresja w trakcie stosowania porównywanych technologii lekowych.

[REDACTED]

Przy ocenie kosztów leczenia kolejnych linii w ramach wariantu 1 i wariantu 2 modelowania określono średnią długość stosowania poszczególnych leków na podstawie wykładniczych modeli PFS w trakcie stosowania kolejnych linii.

Poczynione przekształcenia przedstawiono poniżej (dotyczą wariantu 1 i wariantu 2. – ocena średniej długości leczenia oraz warianty 3. – ocena ryzyka zdarzenia).

$$\text{Wykładniczy model przeżycia: } S = \exp(-\lambda \cdot t)$$

$$\text{Mediana (M) w wykładniczym modelu: } 0,5 = \exp(-\lambda \cdot M)$$

$$\text{Parametr } \lambda \text{ rozkładu wykładniczego: } \lambda = -\frac{\text{Ln}(0,5)}{M} = \frac{\text{Ln}(2)}{M}$$

Dysponując parametrem  $\lambda$  rozkładu wykładniczego oceniono ryzyko wystąpienia danego zdarzenia ( $1 - \exp(-\lambda)$ ) oraz średnią długość przeżycia ( $1/\lambda$ ).

Wykorzystane w opracowaniu dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Wejściowe informacje na temat efektów kolejnych linii leczenia i BSC.**


Na uwagę zasługuje fakt, że uwzględnione w opracowaniu dane na temat

**Tabela 6. Średni okres kolejnych linii leczenia.**

	Obliczony na podstawie mediany PFS	
Aksytynib		
Kabozantynib		
Niwolumab		

W ramach alternatywnego wariantu uwzględniono odsetek pacjentów stosujących kolejne linie leczenia po progresji z

### 3.5.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Model oryginalny uwzględniał wagi użyteczności przypisane stanom „PFS” i „Progresja” określone na podstawie wyników badania TIVO-1.

W badaniu TIVO-1 wszyscy pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza EQ-5D-3L pierwszego dnia każdego cyklu leczenia. Ocena ta była kontynuowana tak długo, jak pacjent uczestniczył w badaniu, niezależnie od tego, czy dalej stosował porównywane leki czy doznał progresji powodującej wykluczenie z leczenia I linii

[Redacted text block]

Wykorzystanie wspomnianego źródła wiąże się z następującymi zaletami:

- wagi użyteczności dotyczą bezpośrednio pacjentów z wnioskowanej populacji (dane międzynarodowe);
- wagi użyteczności są skorelowane z danymi dotyczącymi skuteczności klinicznej (to samo źródło wag użyteczności i PFS, OS);

[Redacted text block]

Utratę użyteczności przypisaną zdarzeniom niepożądanym określono na podstawie

[Redacted text block]

Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności.**





Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z RCC (por. rozdział 12.1.).

Zidentyfikowano 8 badań raportujących wagi użyteczności stanów „PFS” i „Progresja” i/lub utratę użyteczności przypisaną zdarzeniom niepożądanym.

Ustalono, że dane wykorzystane w modelu oryginalnym w zadowalającym stopniu odzwierciedlają wyniki przeglądu systematycznego. Alternatywne zestawy wag użyteczności zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości (scenariusze DSA 35 – DSA 41, DSA 46 – DSA 48).

### 3.5.5. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

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

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

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

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

### 3.5.6. PODSUMOWANIE MODELOWANIA


[REDACTED]

[REDACTED]

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

### **3.6. OCENA KOSZTÓW**

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Fotivda® 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 z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano istotnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy, co również odzwierciedlone jest w wynikach analiz dotyczących analogicznych technologii lekowych [84], [85]. Wyłącznie w ramach dodatkowego wariantu oceny kosztu leczenia

zdarzeń niepożądanych przeprowadzonego na podstawie ██████████ zidentyfikowano niewielkie koszty z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie efektów leczenia obserwowanych w badaniach klinicznych i modelu oraz dostępnej literatury.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [59]-[70], [72]-[77] (czerwiec 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 stycznia 2020 roku [37].

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

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

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

### **3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

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

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego lub świadczeniobiorcy (wyłącznie koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określony na podstawie [REDACTED] [REDACTED]). Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane w całości z leczeniem RCC wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

Analiza kosztów została przeprowadzona przy uwzględnieniu informacji uzyskanych od Wnioskodawcy w zakresie ceny wnioskowanej technologii [REDACTED] i założeń analogicznych analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT [84], [85] w zakresie pozostałych kategorii kosztu.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w arkuszu „Unit costs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

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

W ramach analizy wrażliwości (scenariusze DSA 11 i DSA 12) uwzględniono koszt jednostkowy aktualnie refundowanych leków na podstawie komunikatów DGL NFZ podającego sumaryczne kwoty refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań leków w 2018 roku [49] i w okresie styczeń – luty 2019 roku [104].

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.



### 3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

#### 3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Fotivda® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej. Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (por. rozdział 2.1).

W opracowaniu uwzględniono proponowany RSS (por. rozdział 2.1.).

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 8. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Fotivda®, 21 kapsułek.

	Bez RSS	Z RSS
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	0%	
Cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto	[REDACTED]	[REDACTED]
Limit finansowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota refundacji NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Odpłatność świadczeniobiorcy	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że koszt dziennej terapii wnioskowaną technologią (1 kapsułka; RDI=100%) [REDACTED]

#### 3.6.2.2. KOSZT KOMPparatorów I LEKÓW KOLEJNYCH LINII

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Koszt jednostkowy komparatorów i leków kolejnych linii.**

Lek	Jednostka	Ceny oficjalne	DGL NFZ [49]	DGL NFZ [104]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA/WYDAWANIA LEKÓW

Koszt podawania porównywanych technologii oraz technologii lekowych stosowanych w kolejnych liniach leczenia określono na podstawie uwzględnionego schematu ich dawkowania (por. rozdział 2.2.). Ze względu na doustne podawanie porównywanych leków, w opracowaniu założono wydawanie pacjentom każdego opakowania leku w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN) [70] na każdy cykl leczenia

Wyłącznie w przypadku stosowania niwolumabu podawanego pod postacią infuzji dożylnych uwzględniono koszt podawania na poziomie kosztu jednego dnia pobytu w szpitalu w ramach świadczenia 5.08.07.0000003 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN) [70]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **3.6.2.4. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI I DIAGNOSTYKI W TRAKCIE STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH LEKÓW I KOLEJNYCH LINII LECZENIA ORAZ KOSZT BSC**

Koszt świadczeń diagnostycznych w trakcie stosowania porównywanych interwencji został określony na podstawie kosztu świadczenia 5.08.08.0000016 „Diagnostyka w programie leczenia raka nerki” [72].

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt najlepszej opieki wspomagającej (BSC) został określony na podstawie informacji publikowanych na stronach AOTMiT. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Skrajne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

[REDACTED]

#### **3.6.3. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH**

Koszt leczenia uwzględnionych zdarzeń niepożądanych został określony na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] Obydwa źródła informacji wskazywały na podobne koszty

leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych – [redacted]  
[redacted] W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również wariant oceny kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych oparty [redacted] [71].

Wykorzystane informacje przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły obliczeń przedstawiono w części 5 arkusza „Datasources” modelu dołączonego do opracowania.

**Tabela 10. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN].**

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

- 1) wszyscy hospitalizowani przez 3 dni w ramach świadczenia 5.08.07.0000001; 2 jednostki świadczenia 5.53.01.0001513 „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.”; dodatkowa wizyta ambulatoryjna W11.
- 2) dodatkowa wizyta ambulatoryjna W11 u wszystkich; u 25% hospitalizacja przez 3 dni w ramach świadczenia 5.08.07.0000001.
- 3) dodatkowa wizyta ambulatoryjna W11 u wszystkich; u 15% hospitalizacja przez 3 dni w ramach świadczenia 5.08.07.0000001; 2 opakowania Reconval b6 (64,49 PLN za opakowanie; [https://www.doz.pl/apteka/p126208-Reconval\\_b6\\_krem\\_do\\_skory\\_podrażnionej\\_50\\_ml](https://www.doz.pl/apteka/p126208-Reconval_b6_krem_do_skory_podrażnionej_50_ml)) i 2 opakowania preparatu wyznaczającego limit w grupie „56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania” (Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g, EAN: 5909991097059).
- 4) u 40% hospitalizacja przez 3 dni w ramach świadczenia 5.08.07.0000001 i dwie dodatkowe porady ambulatoryjne W11; trzy opakowania preparatu wyznaczającego limit w grupie „44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone” (Vivace 10 mg, tabl., 10 mg, EAN: 5909990610532).
- 5) u 40% hospitalizacja przez 3 dni w ramach świadczenia 5.08.07.0000001 i dodatkowa porada ambulatoryjna W11; 2 opakowania Loperamid WZF, tabl., 2 mg (EAN: 5909990038220).

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] (scenariusz DSA 01).

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Scenariusz / wartość parametru testowana w analizie wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Brak dyskontowania / stopy dyskontowe = 0% [1]	
DSA 02	Wariant modelu	Wariant 1
DSA 03		Wariant 2
DSA 04	Wariant 1 modelu + odsetek pacjentów stosujących kolejne linie leczenia celowanego na podstawie badań TIVO-1 i COMPARZ data ( [REDACTED] )	
DSA 05	Horyzont czasowy	(TIVO-1)
DSA 06		(maksymalny techniczny)
DSA 07	Brak różnicy w PFS i OS [REDACTED]	
DSA 08	Scenariusz CMA: brak różnicy w QALY pomiędzy [REDACTED]	
DSA 09	Odsetek pacjentów po progresji stosujących kolejne linie leczenia celowanego	[REDACTED]
DSA 10		Dane z TIVO-1 i COMPARZ [REDACTED]
DSA 11	Ceny leków na podstawie komunikatu DGL NFZ z 2018 roku [49]	
DSA 12	Ceny leków na podstawie komunikatu DGL NFZ z 2019 roku (sty-lut) [104]	
DSA 13	[REDACTED]	
DSA 14	Brak korekty połowy cyklu dla wszystkich punktów końcowych analizy	
DSA 15	Dodatkowo korekta połowy cyklu dla leków I linii	
DSA 16	Modele parametryczne PFS	Weibull'a ( [REDACTED] )
DSA 17		Log-normalny ( [REDACTED] )
DSA 18		Wykładniczy ( [REDACTED] )
DSA 19		Log-logistyczny ( [REDACTED] )
DSA 20	RDI z TIVO-1 i TA215	
DSA 21	Koszt BSC na podstawie	[84]
DSA 22		[85]
DSA 23	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie	[REDACTED]
DSA 24		[REDACTED]
DSA 25	OR dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych	95% LCI
DSA 26		95% UCI
DSA 27	Odsetek zgonów przed progresją wśród wszystkich zdarzeń analizy PFS	95% LCI
DSA 28		95% UCI
DSA 29		Taka sama wartość dla wszystkich interwencji
DSA 30	Struktura leczenia kolejnych linii	Brak (tylko BSC)
DSA 31		Tylko aksytynib
DSA 32		Tylko kabozantynib
DSA 33		Tylko niwolumab
DSA 34		Tylko ewerolimus
DSA 35	TA 169 (scenariusz ERG) [86]	

Nr	Scenariusz / wartość parametru testowana w analizie wrażliwości	
DSA 36	Źródło danych na temat wag użyteczności stanów „PFS” i „Progresja”	TA 215 [87]
DSA 37		METEOR [89]
DSA 38		de Groot, 2018 [90]
DSA 39		Cella, 2012 (VEG105192) [95]
DSA 40		Swinburn, 2010 [96]
DSA 41		Hoyle, 2010 [97]
DSA 42		Waga użyteczności stanu „PFS”
DSA 43	95% UCI	
DSA 44	Waga użyteczności stanu „Progresja”	95% LCI
DSA 45		95% UCI
DSA 46	Brak wpływu zdarzeń niepożądanych na wagę użyteczności	
DSA 47	Źródło danych na temat utraty użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi	NICE [87], VEG105192 [88], założenia
DSA 48		Swinburn 2010 [96], założenia
DSA 49	Brak dodatkowego kosztu monitorowania pacjentów leczonych pazopanibem	
DSA 50	Koszt podawania niwolumabu na podstawie świadczenia 5.08.07.0000004 (tryb ambulatoryjny)	

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.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „Settings”).

### 3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Tabela 12. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analizy	Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	147 024 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]
Horyzont czasowy	[redacted]	Założenia, [1]
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Nowa, w części B Wykazu	Założenia, [1], [30], [40]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatnie	Założenia, [30], [40]
Porównania	[redacted]	Założenia, [40]
Wariant modelowania	Wariant 1: dane PFS z badań TIVO-1 i COMPARZ; ocena efektów i kosztów po progresji na podstawie modelu Markowa sparametryzowanego przy pomocy danych z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu [47]	Założenia, [40], [41]
Perspektywa ekonomiczna	Płatnik publiczny = płatnik publiczny + świadczeniobiorca	Założenia, [71], [85], [86]
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii	Prezentacja [redacted] Cena zbytu netto [redacted] RSS [redacted]	Propozycja Wnioskodawcy
Dawkowanie terapii celowanych	[redacted]	Założenia, [37], [40], [41]
Koszt jednostkowy leków	[redacted]	Oficjalne ceny komparatorów [37], [49]

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Koszt podawania/wydania leku na cykl leczenia, w PLN		Założenia, [71], [85], [86]
Koszt dodatkowej opieki, koszt BSC		Założenia, [71], [85], [86]
Dodatkowy koszt progresji		Założenia, [71]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, w PLN		[84]
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych		TIVO-1, NMA [41]



3.9. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej



Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło																
<p><b>Modele PFS</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rozkład</th> <th>Parametr 1</th> <th>Parametr 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	Rozkład	Parametr 1	Parametr 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TIVO-1, MAIC [41]
Rozkład	Parametr 1	Parametr 2																		
[redacted]	[redacted]	[redacted]																		
[redacted]	[redacted]	[redacted]																		
[redacted]	[redacted]	[redacted]																		
[redacted]	[redacted]	[redacted]																		
[redacted]	[redacted]	[redacted]																		
<p><b>Odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS</b></p>	Tivozanib: 10,9%; sorafenib: 8,24%; pazopanib i sunitynib: tak jak sorafenib (brak innych danych)																			
<p><b>Dystrybucja kolejnych linii leczenia</b></p>	[redacted]																			
<p><b>Parametry oceny efektów klinicznych kolejnych linii leczenia</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Mediana PFS (miesiące)</th> <th>Mediana OS (miesiące)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przyjęto modele wykładnicze PFS i OS</p>	Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)	[redacted]	[redacted]	[47]														
Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)																			
[redacted]	[redacted]																			
<p><b>Wagi użyteczności stanów</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Waga użyteczności	[redacted]	[redacted]	TIVO-1														
Stan	Waga użyteczności																			
[redacted]	[redacted]																			
<p><b>Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Utrata użyteczności</th> <th>Okres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	Utrata użyteczności	Okres	[redacted]	[redacted]	NICE [87], VEG105192 [88], założenia														
Utrata użyteczności	Okres																			
[redacted]	[redacted]																			

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda® (tiwozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło	

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





			I
			I

**Tabela 16. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: progowe ceny zbytu netto Fotivda® (opakowanie 21 kapsulek niezależnie od mocy).**



\* wariant zakłada kalkulację progowej ceny zbytu netto (oficjalnej) przy uwzględnieniu RSS w niezmienionej formie (tj. redukcja kosztu leku w określonym zakresie);

\*\* wyższa cena od sugerowanej.

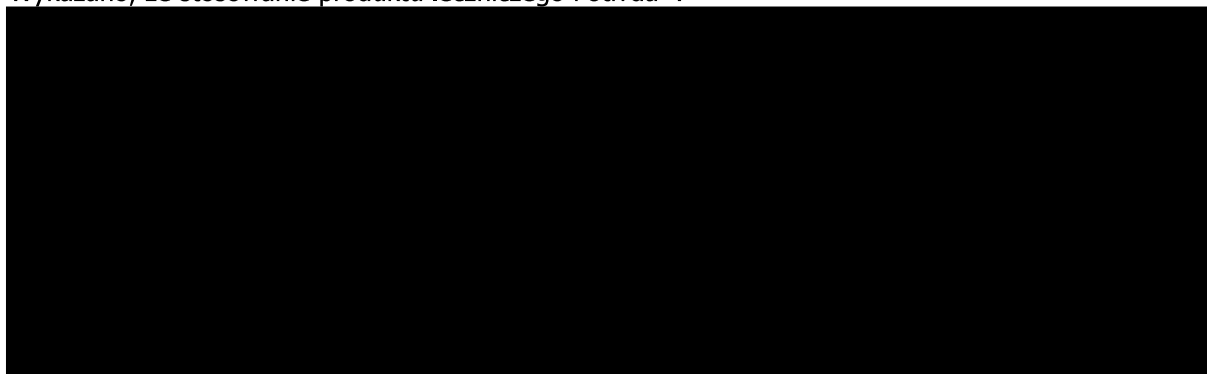
W ramach analizy podstawowej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Fotivda® w I linii leczenia celowanego raka nerkowokomórkowego w horyzoncie trwania życia chorego jest:

[Redacted content]

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

[Redacted content]

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Fotivda®:

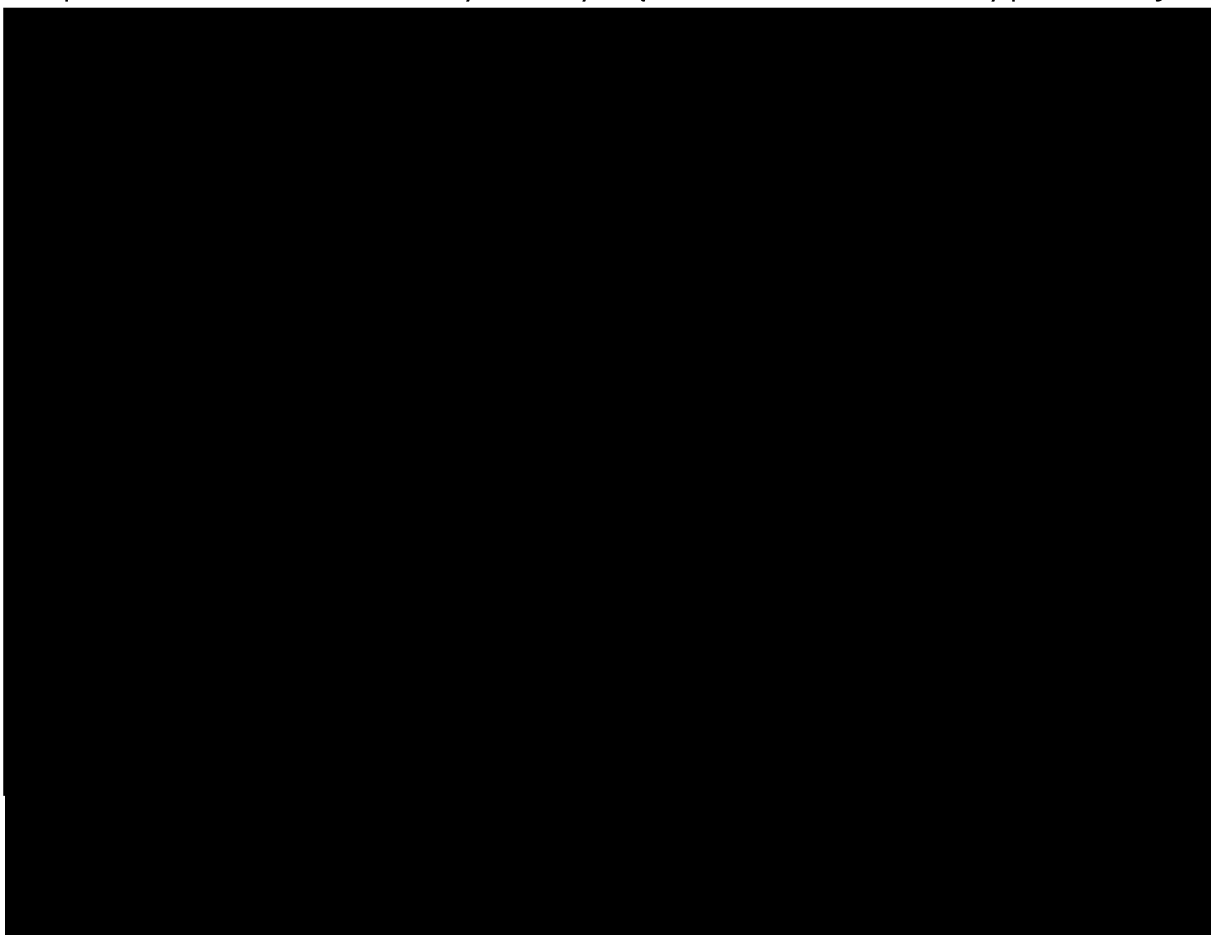


#### **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

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

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Niemniej jednak, na uwagę zasługuje, że uwzględnienie standardowego podejścia analitycznego opartego na danych dotyczących przeżycia całkowitego uczestników badań klinicznych włączonych do analizy [Redacted content]

[Redacted content]

Realizacja scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniających dostępne dane na temat rzeczywistego kosztu komparatorów pozwala przypuszczać, że w praktyce klinicznej koszt technologii lekowych stosowanych w programie „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

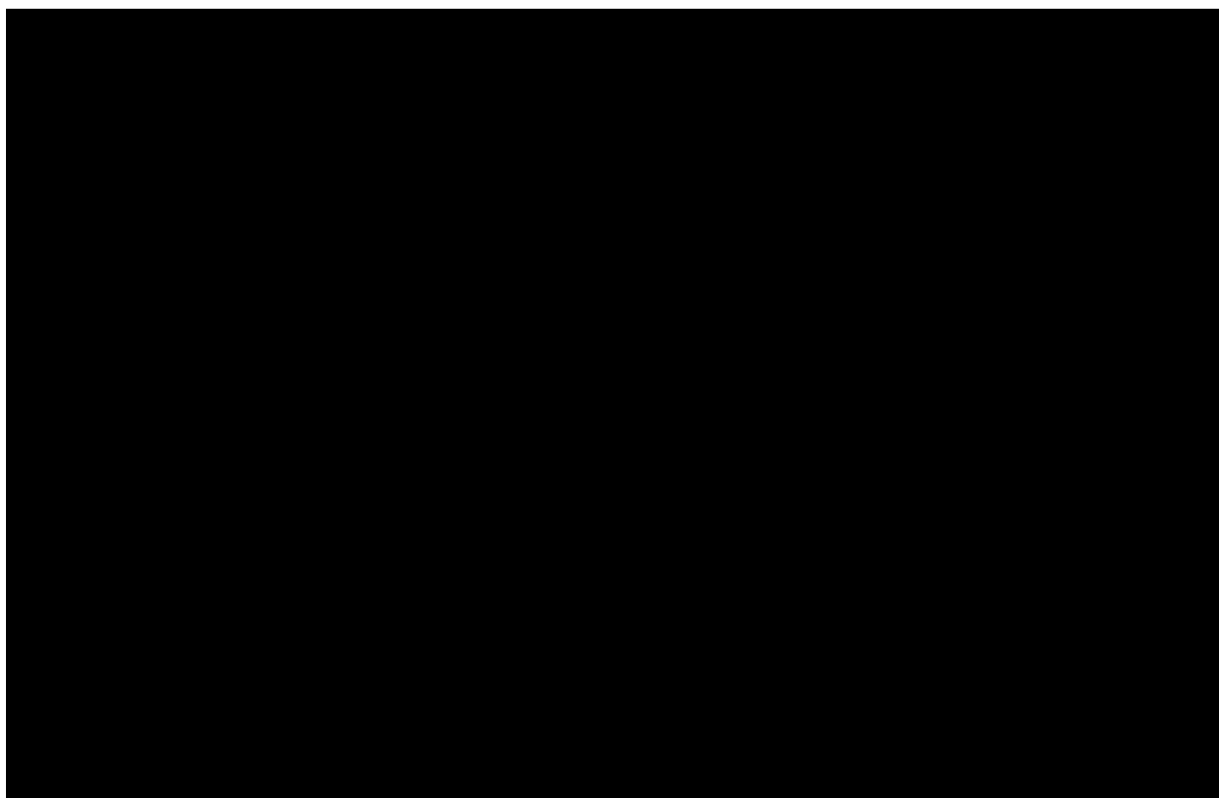
#### **4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

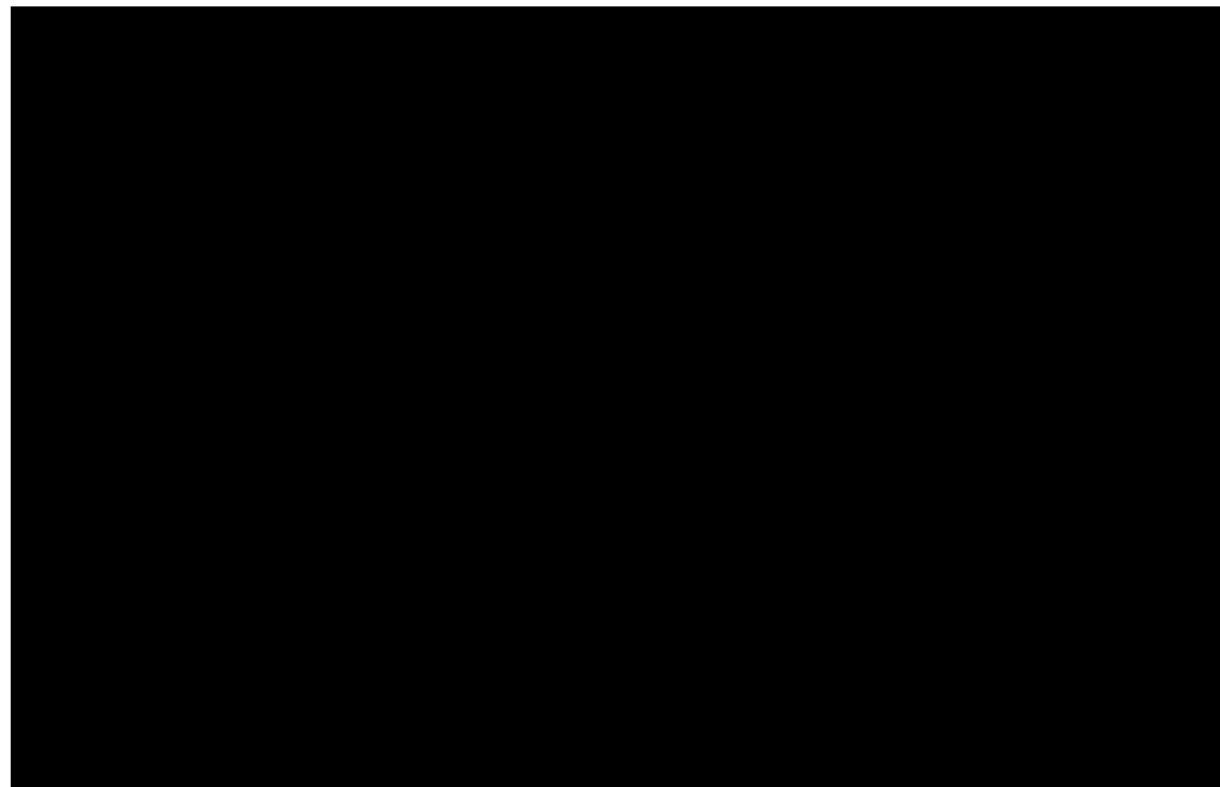
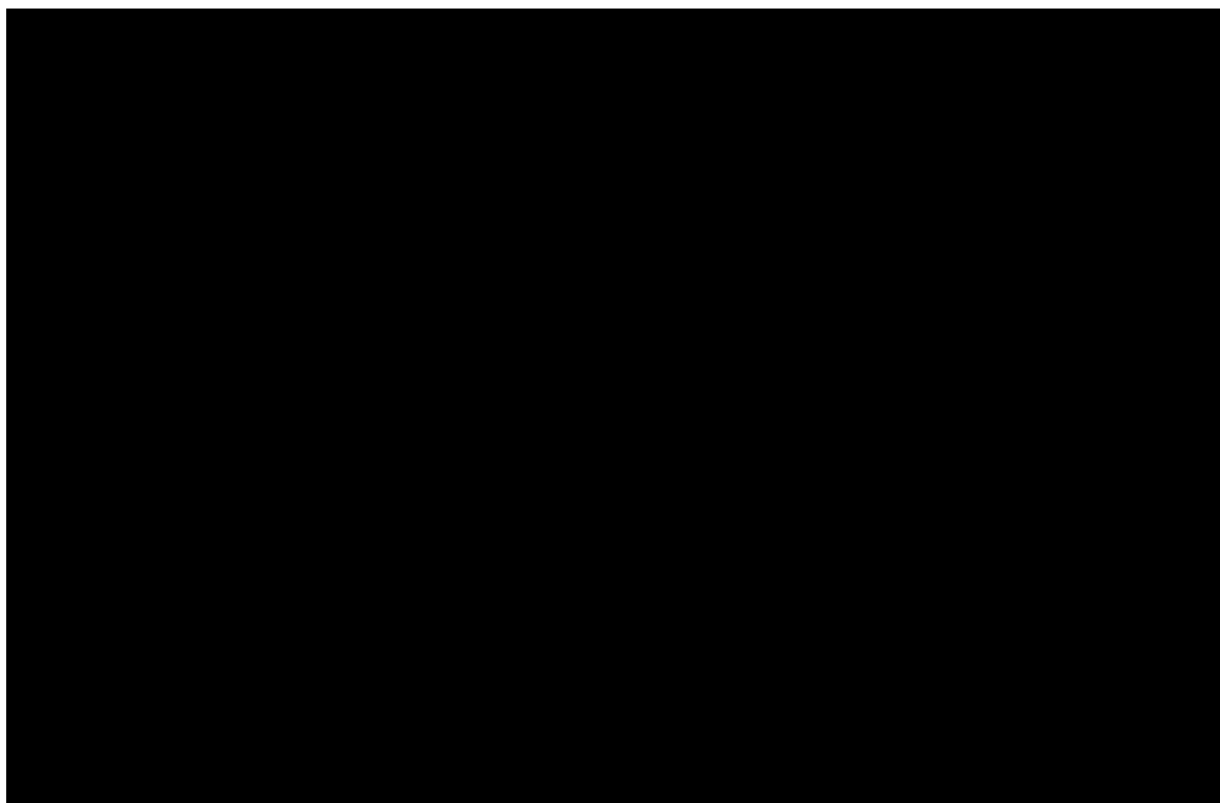
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]











Określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwa zdarzeń związanych z oceną opłacalności wnioskowanej technologii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.**



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono wnioski z analizy podstawowej.

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia

[REDACTED]

Do ograniczeń należy również zaliczyć

[REDACTED]

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat

[REDACTED]

## 6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

### 6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model,

wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

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

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano dwa streszczenia analiz ekonomicznych przedkładanych zagranicznym agencjom HTA [55], [56].

W pierwszej wersji modelu firmy EUSA Pharma przedkładanej NICE [55] uwzględniono odrębne dane kliniczne niż w ramach niniejszego opracowania. Model przedkładany NICE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych informacji uznano, że wyniki modelu opisanego w niniejszym opracowaniu odzwierciedlają wyniki pozostałych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Dodatkowe zmiany wprowadzone w niniejszym modelu odzwierciedlają sugestie ekspertów z NICE i/lub SMC oceniających poprzednie wersje modelu globalnego firmy EUSA Pharma.

### **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 Fotivda® w I linii leczenia celowanego RCC.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz nieopublikowane dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu globalnego); szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

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

[REDACTED]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

[REDACTED]



[Redacted content]

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Fotivda® w I linii leczenia celowanego zamiast opcjonalnych technologii lekowych, w dożywotnim horyzoncie czasowym, jest:

[Redacted content]

[Redacted content]

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: czerwiec 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 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel 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 (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie

- ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 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 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos JA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. M.P.2018.1054.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.104-105).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2019).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2019).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, czerwiec 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, czerwiec 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](http://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](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 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] NBP. Kursy średnioważone walut obcych w złotych (Tabela A). <http://www.nbp.pl>
- [47] Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018;22(6)
- [48] Statystyki świadczeń JGP <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](http://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 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15), <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2019).
- [55] NICE. Tivozanib for treating renal cell carcinoma [ID591], <https://www.nice.org.uk/guidance/ta512/>
- [56] SMC. tivozanib 890 micrograms and 1,340 micrograms hard capsules, (Fotivda®). SMC No 1335/18, <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tivozanib-fotivda-fullsubmission-smc133518/>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Fotivda, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fotivda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fotivda-epar-product-information_pl.pdf)
- [58] AOTMiT. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Opracowanie nr: OT.4320.14.2018, [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [59] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 22/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://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](http://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](http://www.nfz.gov.pl)
- [62] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 56/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [63] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 56/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [64] Katalog refundowanych substancji czynnych (chemioterapia). Załącznik nr 1t do zarządzenia nr 56/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://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](http://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](http://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](http://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](http://www.nfz.gov.pl)
- [69] Katalog współczynników. Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 59/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 4 czerwca 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://www.nfz.gov.pl)
- [78] Motzer RJ, Nosov D, Eisen i wsp. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 20;31(30):3791-9.
- [79] Molina AM, Hutson TE, Nosov D. i wsp. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer.* 2018 May;94:87-94.
- [80] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D. i wsp. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):722-31.
- [81] Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J. i wsp. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer.* 2016 Apr 1;122(7):1108-15.
- [82] Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med.* 2014 May 1;370(18):1769-70. doi: 10.1056/NEJMc1400731.

- [83] El Rassy E, Aoun F, Sleilaty G. i wsp. Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: efficacy and safety. *Future Oncol.* 2017 Dec;13(29):2709-2717. doi: 10.2217/fo-2017-0268.
- [84] Materiały do zlecenie AOTMiT "Cabometyx, cabozantinibum, tabl. powł. 60 mg, 30 tabl. EAN 3582186003961 w programie lekowym "leczenie raka nerki (ICD-10 C64)". <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materiały-2017/4952-051-2017-zlc>
- [85] Materiały do zlecenie AOTMiT Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, EAN 5909991220518; Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml, EAN 5909991220501; w ramach programu lekowego "leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)" <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materiały-2016/4740-186-2016-zlc>
- [86] NICE. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA169] Published date: 25 March 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169>
- [87] NICE. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance Published: 23 February 2011. [nice.org.uk/guidance/ta215](https://www.nice.org.uk/guidance/ta215)
- [88] Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, et al. A randomized, double-blind phase III study (VEG105192) of pazopanib (paz) versus placebo (pbo) in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated safety results. *J Clin Oncol* 2011; 29(7). [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.7\\_suppl.313](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.7_suppl.313)
- [89] Meng J, Lister J, Vataire AL, Casciano R, Dinot J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018 Apr 23;10:243-250.
- [90] de Groot S, Redekop WK, Versteegh MM. i wsp.. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res.* 2018 Jan;27(1):115-124.
- [91] 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.
- [92] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [93] 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>.
- [94] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [95] Cella D, Pickard AS, Duh MS i wsp.. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomized phase III trial. *Eur J Cancer.* 2012 Feb;48(3):311-23.
- [96] Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010 May;26(5):1091-6.
- [97] Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health.* 2010 Jan-Feb;13(1):61-8.
- [98] 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](http://www.nfz.gov.pl).
- [99] 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](http://www.nfz.gov.pl).
- [100] Uchwała Nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [101] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [102] 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](http://www.nfz.gov.pl).
- [103] Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2019 r. 04.06.2019 [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [104] Komunikat DGL z 29-05-2019. 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 lutego 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [105] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2019 roku (aktualizacja luty 2020).

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badań TIVO-1 [78] i COMPARZ [80], [81].	14
Tabela 2. Oceny dopasowania modeli przeżycia (ang. <i>Akaike information criterion, AIC</i> ).	26
Tabela 3. Oceny dopasowania modeli przeżycia w ramach MAIC (ang. <i>Akaike information criterion, AIC</i> ).	27
Tabela 4. Ryzyko zdarzeń niepożądanych i iloraz szans (OR) ich wystąpienia dla porównania tiwozanibu z komparatorami.	33
Tabela 5. Wejściowe informacje na temat efektów kolejnych linii leczenia i BSC.	35
Tabela 6. Średni okres kolejnych linii leczenia.	35
Tabela 7. Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności.	37
Tabela 8. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Fotivda <sup>®</sup> , 21 kapsułek.	41
Tabela 9. Koszt jednostkowy komparatorów i leków kolejnych linii.	42
Tabela 10. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. W PLN.	44
Tabela 11. Scenariusze analizy wrażliwości.	45
Tabela 12. Parametry i założenia analizy podstawowej.	47
Tabela 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna: tiwozanib vs. sorafenib.	51
Tabela 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna: tiwozanib vs. pazopanib.	52
Tabela 15. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna: tiwozanib vs. sunitynib.	52
Tabela 16. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: progowe ceny zbytu netto Fotivda <sup>®</sup> (opakowanie 21 kapsułek niezależnie od mocy).	53
Tabela 17. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	59
Tabela 18. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.	61
Tabela 19. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 09.06.2019).	75
Tabela 20. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.	78
Tabela 21. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	81
Tabela 22. 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 09.06.2019).	82
Tabela 23. Wyniki „deterministycznej” analizy wrażliwości. Wariant z RSS.	86
Tabela 24. Wyniki „deterministycznej” analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.	90
Tabela 25. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	96

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat wariantu 1 i wariantu 2 modelu: charakter poczynionych obliczeń. ....	23
Rysunek 2. Schemat wariantu 1 i wariantu 2 modelu: stany kliniczne i dozwolone (nie obserwowane bezpośrednio) przejścia między stanami. ....	23
Rysunek 3. Schemat wariantu 3 modelu: stany kliniczne i dozwolone przejścia między stanami.....	25
Rysunek 4. PFS dla skorygowanych krzywych Kaplan-Meier'a dla ramienia tiwozanibu z badania TIVO-1, wyodrębnionych krzywych Kaplan-Meier'a dla sunitynibu i pazopanibu z badania COMPARZ oraz dopasowane modele parametryczne. ....	29
Rysunek 5. OS dla skorygowanych krzywych Kaplan-Meier'a dla ramienia tiwozanibu z badania TIVO-1, wyodrębnionych krzywych Kaplan-Meier'a dla sunitynibu i pazopanibu z badania COMPARZ oraz dopasowane modele parametryczne. ....	30
Rysunek 6. Porównanie krzywych Kaplan-Meier'a w ramach MAIC. ....	31
Rysunek 7. Dopasowanie modelu Weibull'a do adjustowanych danych przeżycia chorych stosujących tiwozanib.....	32
Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; z RSS; vs. sorafenib. ....	56
Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z RSS; vs. pazopanib. ....	57
Rysunek 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z RSS; vs. sunitynib. ....	57
Rysunek 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; bez RSS; vs. sorafenib. ....	58
Rysunek 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; bez RSS; vs. pazopanib.....	58
Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; bez RSS; vs. sunitynib. ....	59
Rysunek 14. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	77
Rysunek 15. 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.....	85



## 12. ANEKS

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

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (bazę raportów HTA; [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z rakiem nerki poddawanych leczeniu I linii lub ogółem, niezależnie od linii leczenia – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z analizowanej populacji (zaawansowany rak nerkowokomórkowy; I linia terapii celowanej, tj. bez uprzedniego leczenia systemowego lub po nieskutecznym leczeniu cytokinami).

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

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

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

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

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

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

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

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

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

Tabela 19. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 09.06.2019).

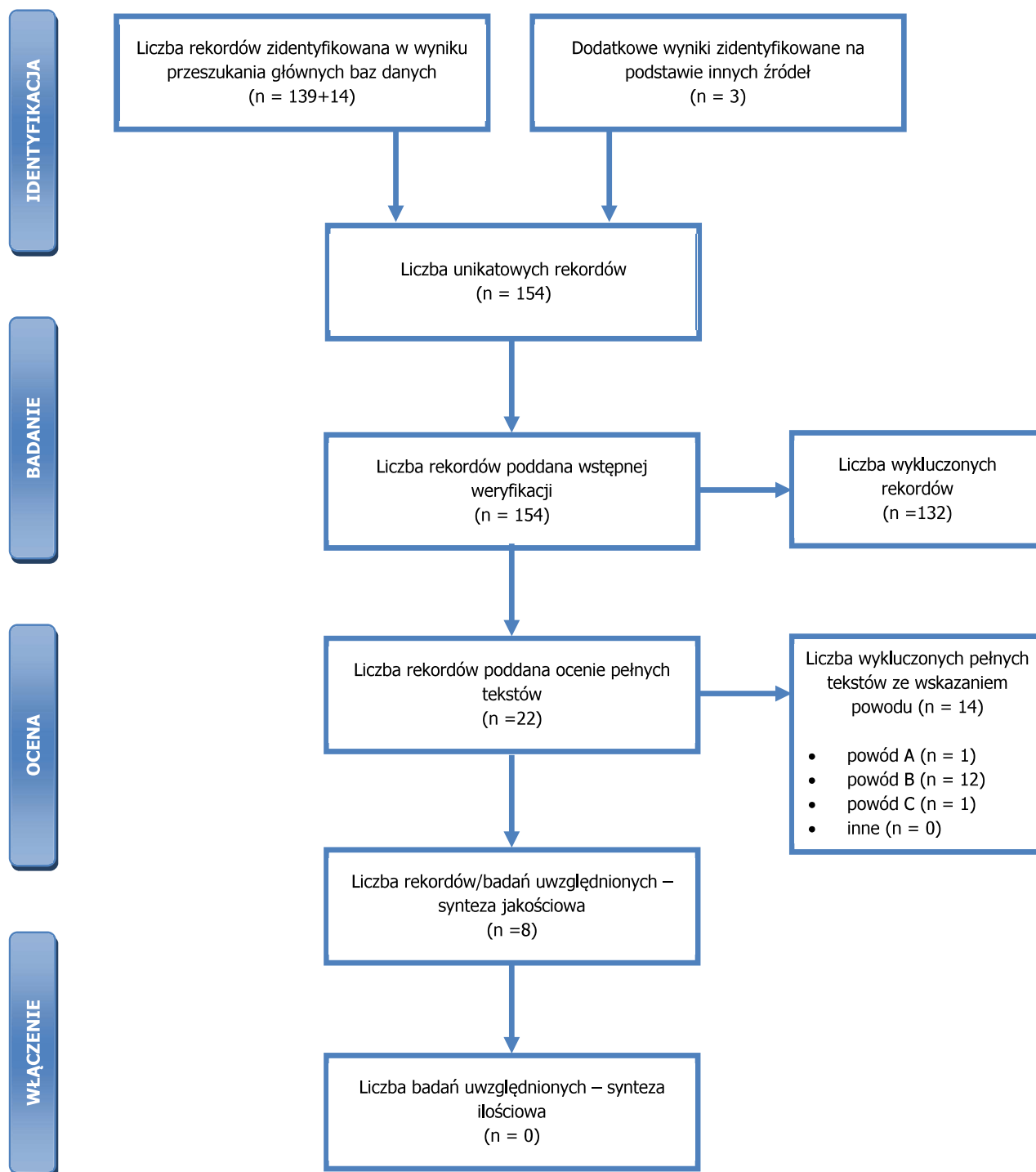
	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja ( <i>kidney OR renal</i> ) AND ( <i>carcinoma OR carcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasia</i> )	188 215	298 743
#2	Interwencja <i>tivozanib OR fotivda</i>	95	566
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR qaly OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	466 215	733 097
#4	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	112 236	9 232
#5	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: ( <i>#1 OR #2</i> ) AND <i>#3</i> AND <i>#4</i> EMBASE: ( <i>#1 OR #2</i> ) AND <i>#3</i> AND <i>#4</i> AND ( <i>embase//lim NOT [medline]/lim</i> )	139	14
Suma rekordów		153	
Liczba unikatowych rekordów:		151	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:			
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2018, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOSC ŻYCIA+RAK NERKOWOKOMORKOWY		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		154	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		154	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		22	
Liczba wyników odrzuconych na		14	
wtórnie opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):		1	(PMID: 30051264)

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda® (tivozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.



	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
etapie pełnych tekstów:	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i /albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	12 (PMID: 30502785; 29377755; 28789709; 28636648, 27283863, 27302557, 27041407, 25146670, 25104617, 20104222, 19549706, 18669464)	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	1 (PMID: 29456880)	
	inne:	0	
	<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<b>8</b>

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



**Rysunek 14. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).**

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 8 badań dotyczących wag użyteczności pacjentów z RCC.

Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.**

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
<b>TIVO-1</b>	EQ-5D-3L, analizowana populacja chorych włączona do międzynarodowego badania klinicznego, pomiar w każdym cyklu leczenia	PFS: 0,726 (95% CI: 0,709 do 0,751); Progresja: 0,649 (95% CI: 0,613 do 0,687)	Wariant analizy podstawowej
<b>TA 169 (scenariusz ERG) [86]</b>	Dane z badania dla sunitynibu wykorzystane w ramach analizy przedkładanej NICE	Zestaw wag użyteczności wykorzystany przez ERG: PFS: 0,78 Progresja: 0,7	Brak informacji na temat kalkulacji tych wartości
<b>TA 215 [87]</b>	Dane z badania dla pazopanibu wykorzystane w ramach analizy przedkładanej NICE	PFS: 0,70 Progresja: 0,59	Brak informacji na temat kalkulacji tych wartości
<b>METEOR [89]</b>	EQ-5D-5L, taryfy z Wielkiej Brytanii, uczestnicy badania METEOR (II linia)	PFS: 0,817 Progresja: 0,777	Dotyczy II linii leczenia, ale raportowano wysokie wagi użyteczności
<b>de Groot, 2018 [90]</b>	Dane z rejestru prowadzonego w Holandii, EQ-5D-3L; pacjenci po diagnozie RCC	PFS, I linia: 0,76 (119 pomiarów u 50 pacjentów) Progresja: 0,66 (58 pomiarów u 27 pacjentów)	-
<b>Cella, 2012 (VEG105192) [95]</b>	badania dla pazopanibu wykorzystane w ramach analizy przedkładanej NICE	Na podstawie zmian wag użyteczności obserwowanych w trakcie badania z podziałem na rodzaj odpowiedzi (tabela 6): PFS: 0,701 Progresja: 0,571	-
<b>Swinburn, 2010 [96]</b>	Ocena preferencji społecznych w zakresie użyteczności poszczególnych stanów związanych z przebiegiem RCC	PFS: 0,795 Progresja: 0,440	Dane pochodzą od osób zdrowych
<b>Hoyle, 2010 [97]</b>	Dane dotyczące sunitynibu wykorzystane na potrzeby analizy ekonomicznej dla temsirolimusa	PFS: 0,6 Progresja: 0,45	założenie dotyczy chorych o złym rokowaniu, pacjenci leczeni I linią

W ramach przeglądu zidentyfikowano również alternatywny zestaw parametrów określających wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności. W badaniu Swinburn, 2010 [96] podano utratę użyteczności wśród chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi. Dane te zostały wykorzystane w ramach analizy wrażliwości (dane określone metodami pośrednimi wśród osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii).

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania tiwozanibu w leczeniu I linii RCC (por. rozdział 2.3.).

#### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania tiwozanibu w leczeniu I linii RCC,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

#### Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak tiwozanibu),

- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

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

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

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

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

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

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

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



Tabela 21. 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]		
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[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
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economics\$ or costs or costlly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$),ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costlly[tiab] OR costlly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costlly OR costlly 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

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda® (tivozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerwowokomórkowym.



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
<b>Łącznie</b>	-	<b>Łącznie</b>	<p>((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR cost[tiab] OR cost[tiab] OR pricing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh]) 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>	<b>Łącznie</b>	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/nj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/nj OR economics\$: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 pharmacoeconomics\$: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'))

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

**Tabela 22. 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 09.06.2019).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	MEDLINE (PubMed) Embase.com
#1	Interwencja tivozanib OR fotivda	2	95 566

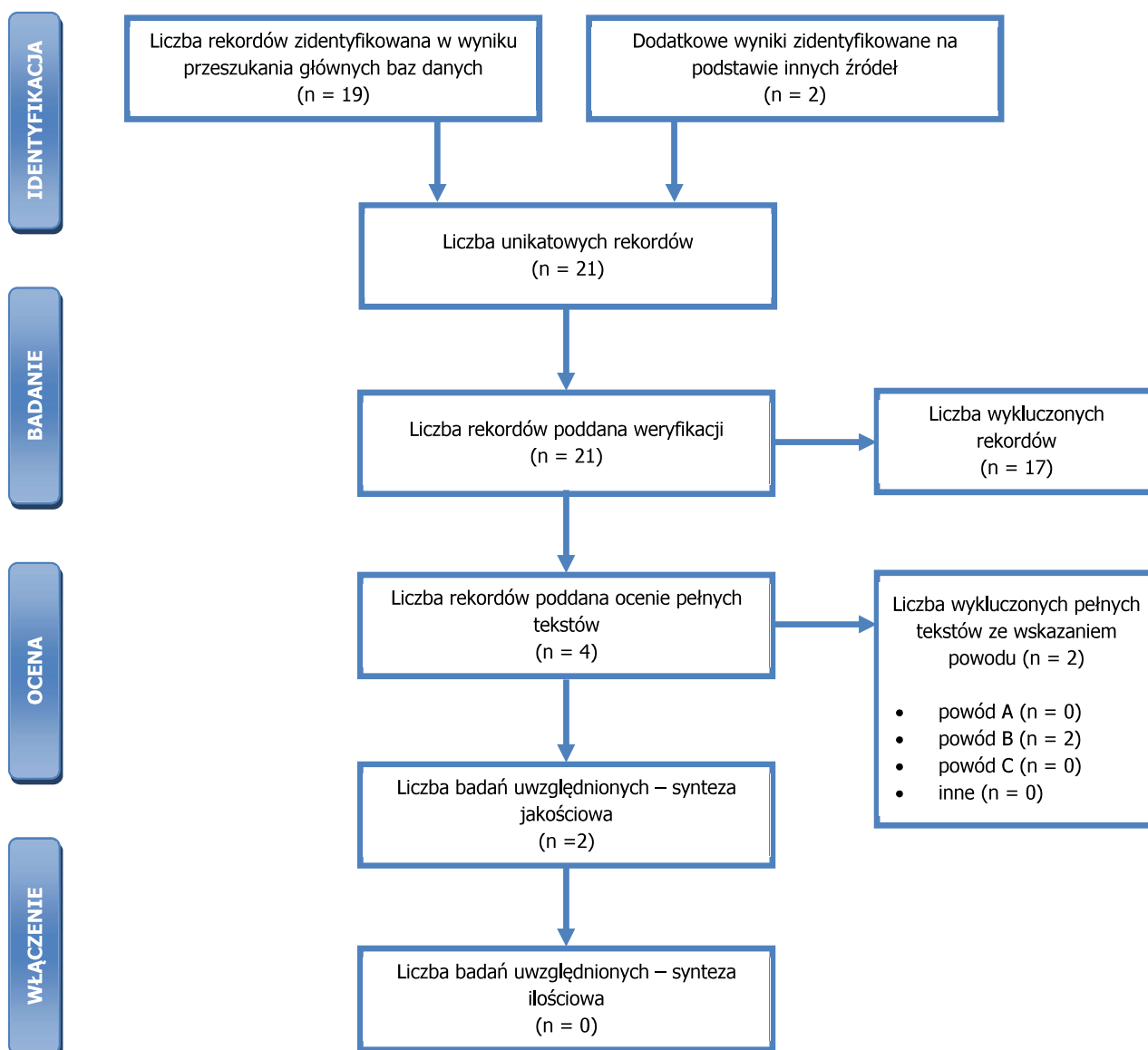


Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda® (tivozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerwowokomórkowym.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	MEDLINE (PubMed) Embase.com
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		21
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		21
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		4
	sumarycznie:		2
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		2
	• z powodu odrębnego populacji/ odrębnego wskazania (powód C):		0
	• inne:		0
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		2

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



**Rysunek 15. 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 2 badania.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda® (tivozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

### 12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 23. Wyniki „deterministycznej” analizy wrażliwości. Wariant z RSS.

No	QALY						Total cost						ACER						ICER, tivozanib vs.				Threshold price of Fotivda®					
	vs. sorafenib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sunitinib		vs. sunitinib		vs. sunitinib		vs. sunitinib		vs. sunitinib	
	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	sorafe nib	pazopa nib	sorafe nib	suniti nib	sorafe nib	pazopa nib	sorafe nib	suniti nib	sorafe nib	suniti nib
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■







12. Aneks

No	QALY						Total cost						ACER				ICER, tivozanib vs.			Threshold price of Fotvoda®					
	vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		sorafenib		pazopanib		sunitinib		
	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	sorafenib	pazopanib	sunitinib	sorafenib	pazopanib	sunitinib	
	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	nib	
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda® (tivozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerwowokomórkowym.

No	QALY						Total cost						ACER						ICER, tivozanib vs.			Threshold price of Fotivda®								
	vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		sorafenib		pazopanib		sunitinib		sorafenib		pazopanib		sunitinib	
	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 24. Wyniki „deterministycznej” analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.

No	QALY						Total cost						ACER						ICER, tivozanib vs.			Threshold price of Fotivda®								
	vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		sorafenib		pazopanib		sunitinib		sorafenib		pazopanib		sunitinib	
	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib	tivoza nib	sorafe nib	tivoza nib	pazopa nib	tivoza nib	suniti nib
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■





Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Fotivda® (tivozanib) w I linii leczenia celowanego dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

No	QALY						Total cost						ACER						ICER, tivozanib vs,			Threshold price of Fotivda®					
	vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		sorafenib	pazopanib	sunitinib	Criterion: ICER for tivozanib vs,		Criteria on: ACER			
	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference	tivozanib	Difference				sorafenib	pazopanib		sunitinib		
DS																											
A																											





12. Aneks

No	QALY						Total cost						ACER						ICER, tivozanib vs. sunitinib			Threshold price of Fotvoda® Criterion: ICER for tivozanib vs.										
	vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		vs. sorafenib		vs. pazopanib		vs. sunitinib		sorafenib		pazopanib		sunitinib		sunitinib		Criterion on ACER					
	tivozanib vs. Difference	sorafenib vs. Difference	tivozanib vs. Difference	pazopanib vs. Difference	tivozanib vs. Difference	sunitinib vs. Difference	tivozanib vs. Difference	sorafenib vs. Difference	tivozanib vs. Difference	pazopanib vs. Difference	tivozanib vs. Difference	sunitinib vs. Difference	tivozanib vs. Difference	sorafenib vs. Difference	tivozanib vs. Difference	pazopanib vs. Difference	tivozanib vs. Difference	sunitinib vs. Difference	sorafenib vs. Difference	sorafenib vs. Difference	sorafenib vs. Difference	pazopanib vs. Difference	pazopanib vs. Difference	sunitinib vs. Difference	sorafenib vs. Difference	pazopanib vs. Difference	sunitinib vs. Difference	sunitinib vs. Difference				
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

## 12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 25. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Czerwiec 2019 / luty 2020
	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 sty 2020)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje 9 czerwiec 2019
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• 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.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• 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 13- Tabela 16.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 13- Tabela 16.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.



	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 13- Tabela 16.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 13- Tabela 16.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 13- Tabela 16.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 12.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 12.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast</li> </ul>	TAK	Tabela 13- Tabela 16.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 13- Tabela 16.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakości, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakości, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
<b>§ 5. ust 7.</b>	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>§ 5. ust 8.</b>	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 21., Tabela 22	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 19.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci</li> </ul>	TAK	Rysunek 15.	-

	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 14.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	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
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	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.	-
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	

	identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>4. W.AOTM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

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



	Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?			
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.7. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	-

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

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

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