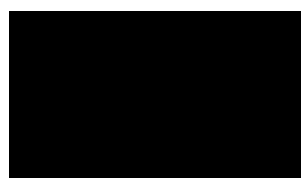




**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze
środków publicznych produktu leczniczego Tysabri®
(natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu
rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po
niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub
szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia
rozsianego**

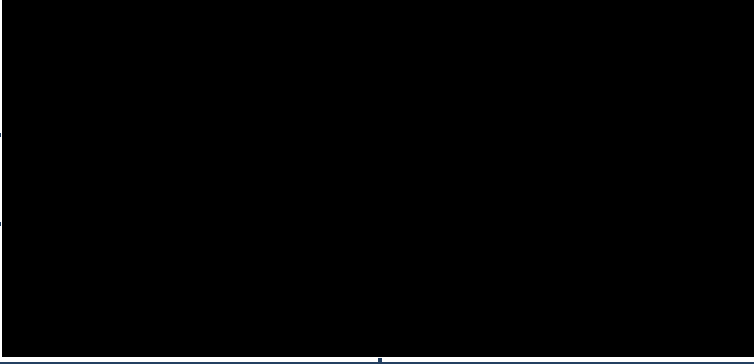
ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.0

Kraków, kwiecień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
		
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Biogen Poland Sp. z o.o. Ul. Salsy 2 02-823 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	11
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	14
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	14
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	15
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	15
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	16
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	16
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	16
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	18
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	19
3.7. DYSKONTOWANIE.....	22
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	23
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	23
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	25
4.1. ZESTAWIENIE KONSEKWENCJI ZDROWOTNYCH.....	25
4.2. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	26
4.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	26
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	30
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	30
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	30
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	30
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	31
7. Dyskusja.....	31
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	33
9. BIBLIOGRAFIA.....	34
10. SPIS TABEL.....	38
11. SPIS RYSUNKÓW.....	39
12. ANEKS.....	40
12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	40
12.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	47
12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	49

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ACUR	ang. <i>Average cost-utility ratio</i> ; Średni współczynnik kosztów-użyteczności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CMA	ang. <i>Cost-minimization analysis</i> ; Analiza minimalizacji kosztów
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
IV	ang. <i>Intravenous</i> ; Dożylny
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
QALY	ang. <i>Quality-adjusted life years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SA	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; Analiza wrażliwości
SC	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podskórny
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab; produkt do podawania podskórnego, SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted]. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnej technologii refundowanej, tj. natalizumabu podawanego dożylnie, IV (aktualnie refundowany produkt Tysabri®).

❖ Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie okresu trwania jednego roku. [redacted]

❖ W ramach analizy wykazano, że stosowanie natalizumabu SC będzie tańsze od stosowania natalizumabu IV ze względu na niższy koszt podawania pacjentowi leku. [redacted]

❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej – w każdym z rozpatrywanych scenariuszy analizy wrażliwości stosowanie natalizumabu SC nie było droższe od stosowania natalizumabu IV.

❖ W analizie wykazano, że wprowadzenie alternatywnej formy podawania substancji czynnej o wysokiej skuteczności klinicznej pozwoli obniżyć koszty stosowania tego leku ze względu na niższy koszt podawania leku pacjentowi (mniejsze obciążenie personelu szpitalnego) oraz zapewni większą wygodę pacjenta oraz wyższą jakość jego życia związaną ze stosowaniem danej procedury medycznej.

Przykład innych substancji czynnych, których formy podawania podskórnego zostały objęte refundacją w ostatnich latach (tocilizumab, trastuzumab, rytuksymab [76]) świadczy o potrzebie wdrożenia technologii lekowych cechujących się drogą podawania wygodniejszą dla pacjenta i personelu medycznego niż dożylne podawanie, przy nie niższej skuteczności klinicznej i podobnym profilu bezpieczeństwa jak w przypadku dożylnego podawania. Kryteria te spełnia wnioskowana technologia o czym świadczą wyniki niniejszej analizy oraz wyniki randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74].

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie; SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

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 chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie natalizumabu (Tysabri®) podawanego podskórnie (ang. *subcutaneous, SC*) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnej technologii refundowanej: natalizumabu (Tysabri®) podawanego dożylnie (ang. *intravenous, IV*) (C),
- zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41], jak i również zgodnie z podejściem stosowanym przy analogicznych problemach decyzyjnych (np. w przypadku tocilizumabu podawanego podskórnie [75]) w niniejszym opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów uwzględniającą wyłącznie kategorie kosztów różniących (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: opartego na wynikach badań klinicznych DELIVER [72] i REFINE [74] zestawienia konsekwencji zdrowotnych, wyodrębnionych kategorii kosztu różniącego porównywane technologie, kosztu całkowitego oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu leczniczego, o których mowa w: § 5 ust 2 pkt 4, §5 ust 6 pkt 3 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O). Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w opracowaniu nie przedstawiono bezpośrednio punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] – uzasadniono, że wnioski i wyniki określone na podstawie punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] są takie same jak wnioski i wyniki dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (por. rozdział 3.4.).

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1116.0, Natalizumab”. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Wnioskowaną technologię (natalizumab SC) porównano wyłącznie ze stosowaniem aktualnie refundowanego natalizumabu podawanego dożylnie. Wybór uzasadniono wytycznymi klinicznymi dla leczenia stwardnienia rozsianego i aktualną praktyką kliniczną [40]. Za poprawnością wyboru komparatora przemawiają również założenia analiz ekonomicznych dla analogicznego problemu decyzyjnego (tocilizumab podawany podskórnie porównano wyłącznie z tocilizumabem podawanym dożylnie [75]) oraz analiza rynku sprzedaży substancji czynnych dostępnych pod postacią preparatów podawanych podskórnie i dożylnie, tj.:

- tocilizumabu stosowanego w programie B.33. (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym),
- trastuzumabu stosowanego w programie B.9. (leczenie raka piersi),
- rytuksymabu stosowanego w programie B.12. (leczenie chorych na chłoniaki złośliwe).

Wykazano, że objęcie refundacją form podskórnych ww. substancji czynnych z wysokim prawdopodobieństwem nie zwiększyło liczby refundowanych miesięcznych terapii z ich wykorzystaniem (szczegóły oceny przedstawiono w Analizie wpływu na budżet [76]).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 z obydwu perspektyw ekonomicznych są tożsame – nie zidentyfikowano mierzalnych kategorii kosztu różniącego porównywane technologie lekowe z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące porównywane schematy leczenia (koszt zakupu leków, koszt podawania leków).

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie jednego roku (około 13,045 28-dniowych cykli podawania porównywanych leków).

Ustalono, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną każdej z analizowanych form natalizumabu nad drugą, a dostępne dowody naukowe pod postacią randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74] świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu (por. rozdział 2.4.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych. Ze względu na takie same wyniki zdrowotne nie przeprowadzono analizy inkrementalnej, polegającej na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Mając na uwadze założenia poprzednich analiz ekonomicznych dla technologii lekowych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego [64], [65], [66], [67], [68], [69], w analizie podstawowej założono, że stosowanie natalizumabu SC będzie związane z niższym kosztem podawania leku niż stosowanie natalizumabu IV. Natalizumab podawany podskórnie pozwoli nie tylko znacznie skrócić czas niezbędny do podania leku, ale także wyeliminuje konieczność wizyt w specjalistycznym centrum infuzyjnym, co bezpośrednio przekłada się na większy komfort terapii, jak również ułatwi leczenie pacjentów, w przypadku których dostęp do żył jest utrudniony. Co więcej, preparat natalizumabu podawany podskórnie dostępny jest w formie gotowej do podania pacjentom (wymaga jedynie wcześniejszego wyjęcia z lodówki w celu ogrzania do temperatury pokojowej) natomiast natalizumab podawany dożylnie wymaga rozcieńczenia przed podaniem przez personel medyczny, co bezpośrednio przekłada się na minimalizację czasu pracy personelu medycznego.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. 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.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.



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 ustalono, że stosowanie natalizumabu SC będzie tańsze od stosowania natalizumabu IV ze względu na niższy koszt podawania pacjentowi leku.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Przeprowadzono 18 scenariuszy analizy wrażliwości, z których 15 wskazywało na niższy koszt stosowania natalizumabu SC od kosztu stosowania natalizumabu IV. W przypadku pozostałych scenariuszy zaobserwowano taki sam koszt całkowity obydwu technologii lekowych (wyniki dotyczą tylko scenariuszy zakładających takie same koszty podawania obydwu postaci leków natalizumabu) – aspekt ten wynika z przyjęcia maksymalnych zakresów niepewności parametrów dotyczących odsetka wykorzystania poszczególnych świadczeń medycznych przy rozliczaniu podawania porównywanych leków (uwzględniono zakres od 0% do 100%).

Największy wpływ na wyniki analizy (różnicę w kosztach całkowitych) miały założenia dotyczące długości horyzontu czasowego analizy.

W analizie wykazano, że wprowadzenie alternatywnej formy podawania natalizumabu (czyli substancji czynnej o wysokiej skuteczności klinicznej i obecnej w praktyce klinicznej w Polsce od wielu lat) pozwoli obniżyć koszty stosowania tego leku ze względu na niższy koszt podawania leku pacjentowi oraz zapewni wyższą wygodę pacjenta oraz wyższą jakość jego życia związaną ze stosowaniem danej procedury medycznej.

Przykład innych substancji czynnych, których postaci do podawania podskórnego zostały objęte refundacją w ostatnich latach (tocilizumab, trastuzumab, rytuksymab [76]) świadczy o potrzebie wdrożenia technologii lekowych cechujących się drogą podawania wygodniejszą dla pacjenta i personelu medycznego niż podawanie dożylnie, przy nie niższej skuteczności klinicznej i podobnym profilu bezpieczeństwa jak w przypadku dożylnego podawania; kryteria te spełnia wnioskowana technologia o czym świadczą wyniki randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74].

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany drogą podskórną) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

2. PROBLEM DECYZYJNY

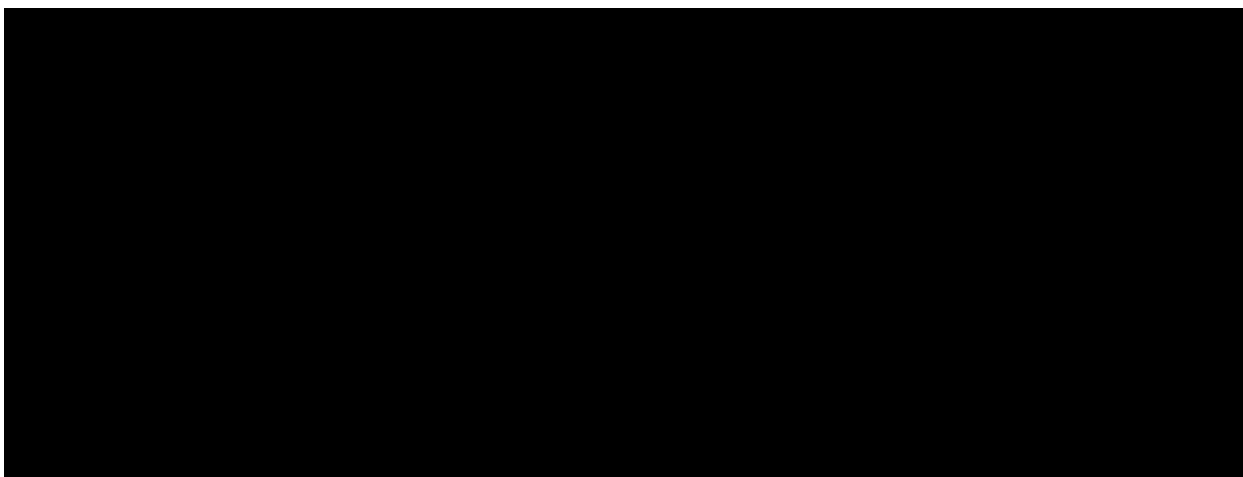
Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych.

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 chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie natalizumabu (Tysabri®) podawanego podskórną (ang. *subcutaneous, SC*) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnej technologii refundowanej: natalizumabu (Tysabri®) podawanego dożylnie (ang. *intravenous, IV*) (C),
- zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41], jak i również zgodnie z podejściem stosowanym przy analogicznych problemach decyzyjnych (np. w przypadku tocilizumabu podawanego podskórną [75]) w niniejszym opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów uwzględniającą wyłącznie kategorie kosztów różniących (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: opartego na wynikach badań klinicznych DELIVER [72] i REFINE [74] zestawienia konsekwencji zdrowotnych, wyodrębnionych kategorii kosztu różniącego porównywane technologie, kosztu całkowitego oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu leczniczego, o których mowa w: § 5 ust 2 pkt 4, §5 ust 6 pkt 3 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O). Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w opracowaniu nie przedstawiono bezpośrednio punktów końcowych

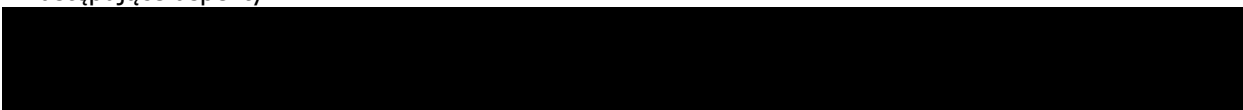
opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] – uzasadniono, że wnioski i wyniki określone na podstawie punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] są takie same jak wnioski i wyniki dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (por. rozdział 3.4.).

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA



W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1116.0, Natalizumab”, w której obecnie refundowany jest preparat natalizumabu do podawania dożylnego.

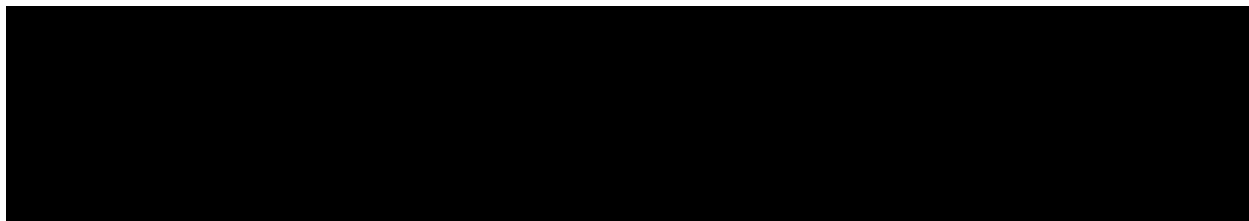
Za włączeniem wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:



- taka sama substancja czynna i taki sam mechanizm działania z różnicą dotyczącą wyłącznie drogi podawania;
- taka sama częstotliwość podawania porównywanych leków (aspekt nie wpływa na sposób kalkulacji limitu finansowania w grupie);
- wykazany na etapie Analizy klinicznej [41] brak dodatkowego efektu klinicznego wynikającego z odmiennej drogi podawania; dostępne dowody naukowe pod postacią randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74] świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu.

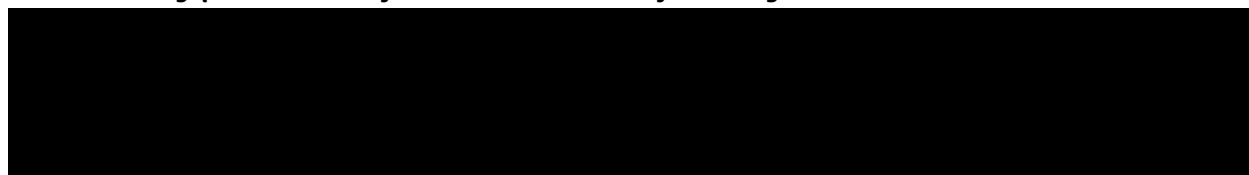
Na podstawie ww. aspektów należy stwierdzić, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Na podstawie art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [76].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wybór komparatorów tj. alternatyw dla stosowania ocenianej interwencji został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [1].

Wnioskowaną technologię stanowił produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab) podawany podskórnie (SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

Wnioskowaną technologię (natalizumab SC) porównano ze stosowaniem aktualnie refundowanego natalizumabu podawanego dożylnie (IV). Wybór uzasadniono wytycznymi klinicznymi dla leczenia stwardnienia rozsianego i aktualną praktyką kliniczną [40].

Za poprawnością wyboru komparatora różniącego się wyłącznie drogą podawania przemawiają również założenia analiz ekonomicznych dla analogicznego problemu decyzyjnego (tocilizumab podawany podskórnie porównano wyłącznie z tocilizumabem podawanym dożylnie [75]) oraz analiza rynku sprzedaży substancji czynnych dostępnych pod postacią preparatów podawanych podskórnie i dożylnie, tj.:

- tocilizumabu stosowanego w programie B.33. (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym),
- trastuzumabu stosowanego w programie B.9. (leczenie raka piersi),

- rytuksymabu stosowanego w programie B.12. (leczenie chorych na chłoniaki złośliwe).

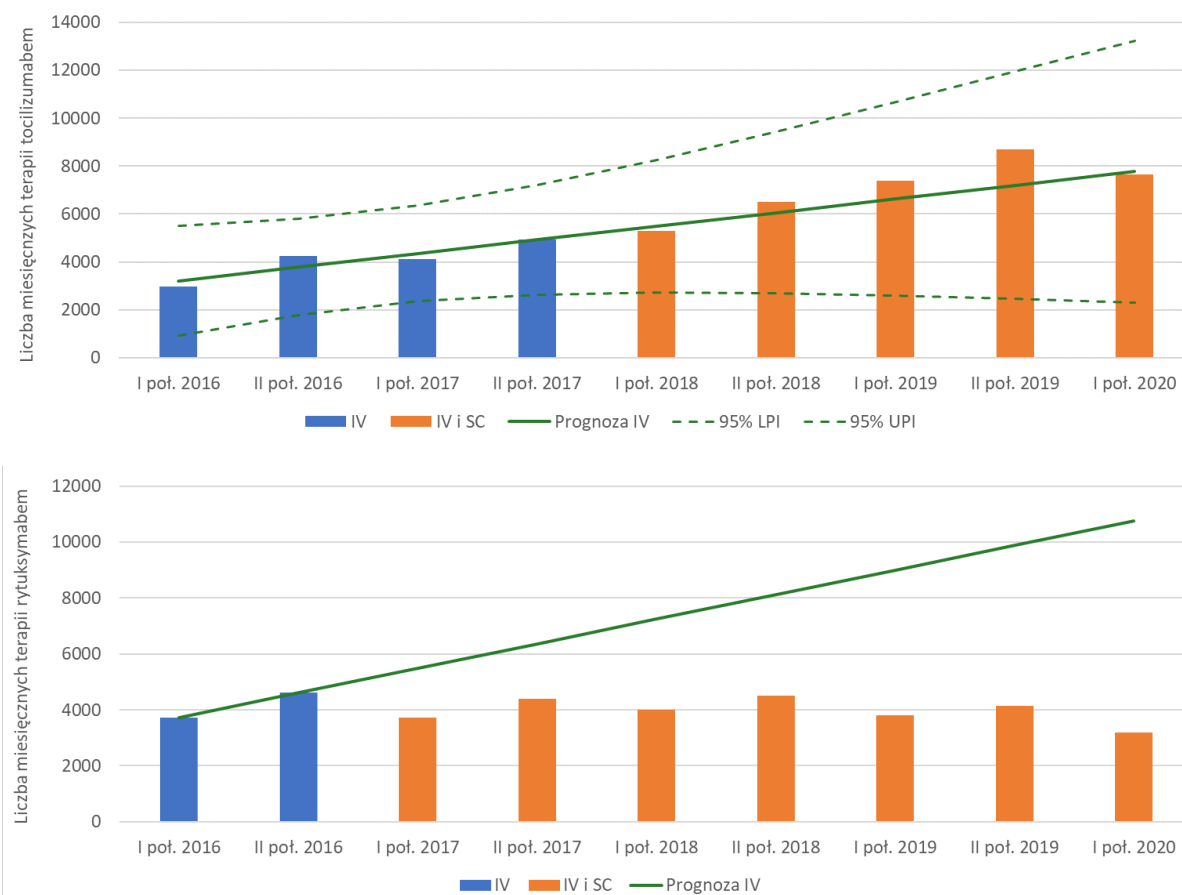
Wykazano, że objęcie refundacją form SC ww. substancji czynnych z wysokim prawdopodobieństwem nie zwiększyło liczby refundowanych miesięcznych terapii z ich wykorzystaniem (szczegóły oceny przedstawiono w Analizie wpływu na budżet [76]).

W ramach wieloczynnikowej analizy regresji dostępnych półrocznych liczb miesięcznych terapii tocilizumabem w okresie od stycznia 2016 roku do końca czerwca 2020 roku wykazano, że:

- pełny model regresji (wyraz wolny + zmienna czasu + zmienna dla refundacji postaci SC) wskazywał na istotny wpływ wyrazu wolnego ($p=0,003$) i czasu ($p=0,006$), przy braku wpływu refundacji formy SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii tocilizumabem ($p=0,880$);
- model ze zmienną dla refundacji postaci SC i zmienną czasu nie był lepiej dopasowany niż model z samą zmienną czasu (ANOVA $p=0,880$) [76].

Brak istotnego wpływu refundacji SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii wykazano również w przypadku rytuksymabu ($p=0,879$). Taka analiza nie była możliwa dla trastuzumabu ze względu na brak dostępności danych sprzed 2016 roku.

Powyższe potwierdza również porównanie liczby terapii postaciami IV i SC z liczbą terapii z zastosowaniem formy IV, prognozowaną na podstawie danych z okresu sprzed refundacji formy SC (por. poniżej).



Rysunek 1. Ocena wpływu refundacji postaci SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii tocilizumabem (górny panel) i rytuksymabem (dolny panel) na podstawie zestawienia liczby terapii postaciami SC i IV z liczbą terapii IV prognozowaną na podstawie danych sprzed refundacji postaci SC. Brak możliwości oceny trendu wykorzystania trastuzumabu IV w programie B.9. – dostępne tylko dane z 2016 roku; przed 2016 rokiem NFZ nie raportował danych z programów z wyszczególnieniem leków – tylko jednostek organizacyjnych świadczeniodawcy (oceniono sprzedaż leków tylko od 2016 roku).

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

W opracowaniu uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii i opcjonalnej technologii refundowanej. Uwzględniono stosowanie 300 mg natalizumabu (1 opakowanie porównywanych leków) co 4 tygodnie w przypadku obydwu porównywanych technologii lekowych [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Ze względu na technikę analityczną (zestawienie kosztów i konsekwencji z analizą minimalizacji kosztów; por. rozdziały 2.4. i 3.4.) w ramach niniejszej analizy bezpośrednio nie uwzględniono charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji.

W opracowaniu uwzględniono wyniki badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej [41]. Tym samym należy uznać, że pośrednio uwzględniono wyniki zdrowotne i koszty wśród pacjentów o charakterystykach zbliżonych do charakterystyk pacjentów włączonych do tych badań.

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [76].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

W analizie klinicznej, w ramach przeglądu systematycznego [41] nie zidentyfikowano badań, które pozwalają potwierdzić wyższą skuteczność kliniczną lub lepszy profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego dożylnie, który stanowi wysoko skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla chorych na stwardnienie rozsiane i jest dostępny dla pacjentów z Polski od wielu lat. Zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne DELIVER [72] i REFINE [74]. Wyniki tych badań wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i podobny profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego dożylnie.

Na podstawie przedstawionych powyżej wniosków, jak i również zgodnie z podejściem stosowanym przy analogicznych problemach decyzyjnych (np. w przypadku tocilizumabu podawanego podskórnie [75]) w analizie podstawowej oraz w każdym scenariuszu analizy wrażliwości przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów uwzględniającą wyłącznie kategorie kosztów różniących.

Podawanie podskórne w miejsce podawania dożylnego jest wygodniejsze zarówno dla pacjenta jak i dla personelu medycznego. Podawanie natalizumabu podskórnie pozwoli nie tylko znacznie skrócić czas niezbędny do podania leku, ale także wyeliminuje konieczność wizyt w specjalistycznym centrum infuzyjnym, co bezpośrednio przekłada się na większy komfort terapii, jak również ułatwi leczenie pacjentów, w przypadku których dostęp do żył jest utrudniony. Co więcej, preparat natalizumabu podawany podskórnie dostępny jest w formie gotowej do podania pacjentom (wymaga jedynie

wcześniejszego wyjęcia z lodówki w celu ogrzania do temperatury pokojowej) natomiast natalizumab podawany dożylnie wymaga rozcieńczenia przed podaniem przez personel medyczny, a także przygotowania całej aparatury do infuzji, co bezpośrednio przekłada się na minimalizację czasu pracy wykwalifikowanych pracowników służby zdrowia. Wymienione powyżej aspekty mogą przełożyć się na wzrost satysfakcji pacjenta z leczenia, zmniejszenie obciążenia systemu opieki medycznej (uwolnienie zasobów sprzętowych i personalnych), a także podwyższenie jakości życia związane ze stosowaniem danej procedury medycznej.

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 technologii lekowej.

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 uwzględniono model ekonomiczny przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w Polsce.

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 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

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

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji (por. rozdział 2.1) wnioskowana technologia będzie wydawana bezpłatnie pacjentom. Tym samym koszt zakupu wnioskowanej technologii ponoszony będzie wyłącznie przez płatnika publicznego. Co więcej nie zidentyfikowano żadnej mierzalnej kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.6.). Tym samym uznano, że wyniki z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych są tożsame.

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, ponieważ w przypadku takich samych wyników zdrowotnych, koszty pośrednie z wysokim prawdopodobieństwem nie będą różne pomiędzy porównywanymi lekami.

3.3. HORYZONT CZASOWY

W świetle dostępnych dowodów naukowych (por. rozdział 2.4.), nie ma różnic w skuteczności klinicznej, czy długości stosowania rozważanych technologii lekowych. Tym samym w analizie uwzględniono roczny horyzont czasowy [1].



3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania ustalono, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną każdej z analizowanych form natalizumabu nad drugą, a dostępne dowody naukowe przedstawione w randomizowanych badaniach DELIVER [72] i REFINE [74] świadczą o takiej samej

skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu (por. rozdział 2.4.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie rocznych kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych i zestawienie dostępnych wyników zdrowotnych z badań klinicznych. Ze względu na takie same wyniki zdrowotne nie przeprowadzono analizy inkrementalnej, polegającej na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych (średnich) współczynników kosztów-użyteczności (ACUR). Na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, wskazującego na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną. Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. Niemniej jednak ze względu na technikę analityczną nie przedstawiono bezpośrednio oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3] - wnioski i wyniki określone na podstawie punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] są takie same jak wnioski i wyniki dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów. W analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba QALY dla porównywanych interwencji) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

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

$$ACUR_{wnioskowana\ technologia} = ACUR_{opcjonalna\ technologia}$$

Czyli:

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

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

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

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

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CMA” i „SA_CMA_plot”).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów opartej na prostym modelu analitycznym [1].

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

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

3.5.1. DODATKOWE INFORMACJE

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) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek danego leku) i ich kosztu jednostkowego.

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

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

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

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

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

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

3.6. OCENA KOSZTÓW

Porównano koszty stosowania opcji rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania było porównanie kosztów stosowania leku Tysabri® podawanego podskórnie oraz aktualnie refundowanego leku Tysabri® podawanego dożylnie (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 bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia:

- koszt zakupu porównywanych leków,
- koszt świadczeń szpitalnych towarzyszących podaniu wyżej wymienionych produktów leczniczych; obecnie świadczenia te finansowane są przez płatnika publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [70]).

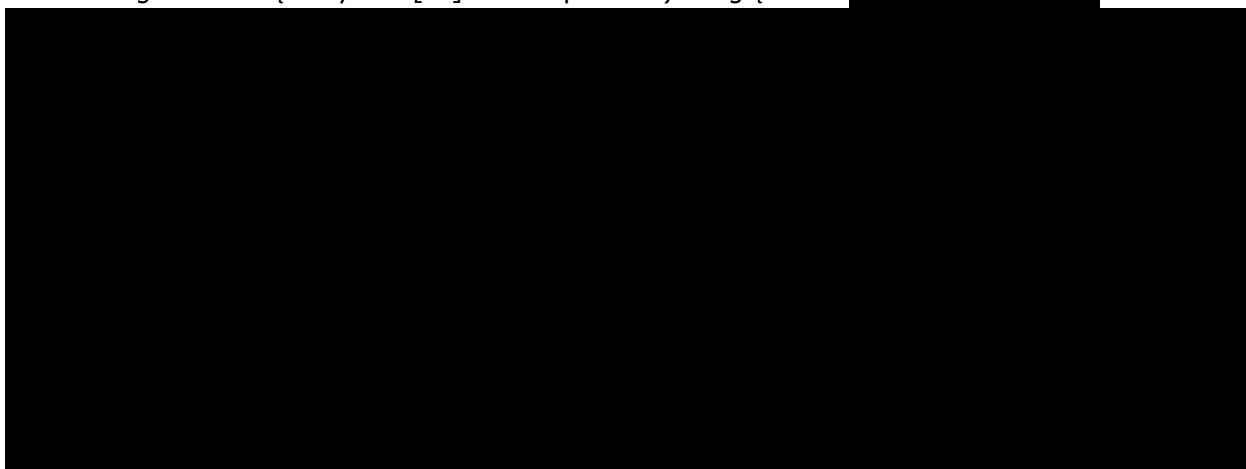
Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy.

W niniejszej analizie nie ujęto kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (np. kosztów transportu chorego, kosztów specjalnej diety, kosztów utrzymania infrastruktury ochrony zdrowia) z powodu braku danych na temat tej kategorii kosztów.

Dane kosztowe zebrano w grudniu 2020 roku.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii, 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 refundowanych leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2021 roku [37].

Oficjalne ceny porównywanych leków (na podstawie sugerowanej ceny zbytu netto dla wnioskowanej technologii oraz cenę z Wykazu [37] dla komparatora) uwzględniono



Koszt świadczeń medycznych uwzględniony w opracowaniu przedstawiono poniżej.

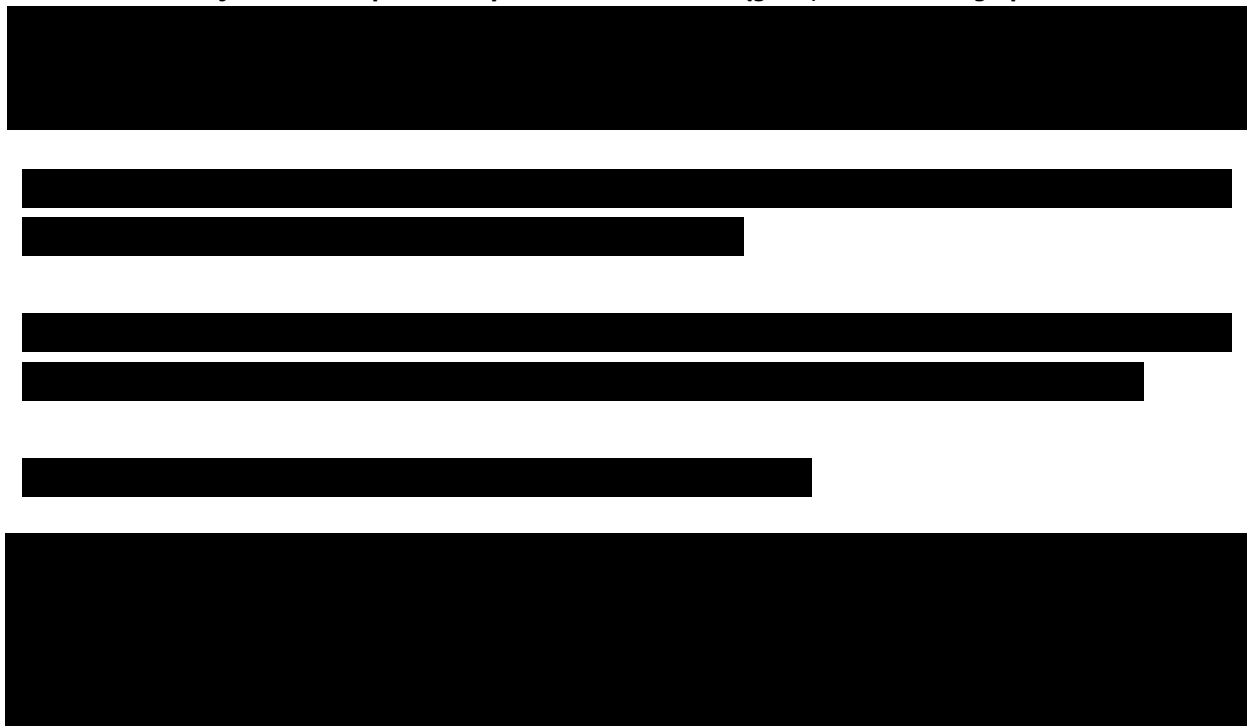
Tabela 2. Pozostałe kategorie kosztu jednostkowego.

	Wycena w PLN z perspektywy NFZ (wspólnej)	Źródło
5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[70]
5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	[70]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.1. KOSZT ANALIZOWANYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH

W opracowaniu uwzględniono sugerowaną cenę wnioskowanej technologii (tabela poniżej).

Tabela 3. Kalkulacja cen i limitu produktu Tysabri®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.

3.6.2. KOSZT PODAWANIA LEKÓW

Preparat natalizumabu podawany dożylnie wymaga zarówno rozcieńczenia przed podaniem jak również przygotowania aparatury do infuzji przez personel medyczny oraz podawania dożylnego przez około godzinę, podczas gdy preparat natalizumabu podawanego podskórnie dostępny jest w formie gotowej do podania pacjentom (wymaga jedynie wcześniejszego wyjęcia z lodówki w celu ogrzania do temperatury pokojowej).

Koszt podania analizowanych leków określono na podstawie założeń analiz ekonomicznych dotyczących leków stosowanych u chorych na stwardnienie rozsiane, które były uprzednio sprawdzane i zaakceptowane przez analityków AOTMiT.

Przeprowadzono przeszukanie portalu <https://bipold.aotm.gov.pl/> w celu identyfikacji analiz ekonomicznych dla leków stosowanych u chorych na stwardnienie rozsiane. Kryteria włączenia obejmowały: wskazanie do stosowania (stwardnienie rozsiane) oraz uwzględnione leki (co najmniej jeden z leków stosowanych w programach B.29. lub B.46.; w analizie uwzględniono leki różniące się drogą podawania, np. IV vs SC lub IV vs doustne).

Zidentyfikowano 6 analiz ekonomicznych [64], [65], [66], [67], [68], [69].

Wszystkie ww. analizy ekonomiczne zakładały koszt podawania leków podawanych drogą doustną lub podskórną na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN [70]).

Tym samym w ramach niniejszego opracowania koszt podawania natalizumabu podawanego podskórnie określono na poziomie 108,16 PLN na cykl leczenia (28 dni).

W przypadku kosztu podawania natalizumabu IV:

- większość analiz (tj. [65], [66], [67], [69]) uwzględniała koszt podawania leków dożylnych na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN [70]);
- jedna analiza [64] zakładała koszt podawania natalizumabu IV na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN [70]), testując jednocześnie wariant z wyższym kosztem (na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”) w analizie wrażliwości;
- jedna analiza [68] uwzględniała koszt podawania natalizumabu IV na poziomie kosztu świadczeń 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN [70]) oraz 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (z równymi udziałami – po 50%).

Mając na uwadze przedstawione powyżej założenia poprzednich analiz ekonomicznych dla technologii lekowych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego [64], [65], [66], [67], [68], [69], w analizie podstawowej założono, że stosowanie natalizumabu SC będzie związane z niższym kosztem podawania leku niż stosowanie natalizumabu IV.

W analizie podstawowej uwzględniono koszt podawania natalizumabu IV na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN [70]).

Pozostałe warianty kosztu podawania natalizumabu IV określone na podstawie założeń analiz [64], [65], [66], [67], [68], [69] testowano w analizie wrażliwości.

3.7. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy analizy obejmujący okres nieprzekraczający 1 roku w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów klinicznych [1], [3].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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.

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Stopa dyskontowa = 0%	
DSA 02	Długość horyzontu czasowego	28 dni
DSA 03		56 dni
DSA 04		2 lata
DSA 05		8,5 lat
DSA 06		0%
DSA 07	Odsetek podawania natalizumabu IV w trybie ambulatoryjnym (u pozostałych: hospitalizacje jednodniowe)	25%
DSA 08		50%
DSA 09		75%
DSA 10		100%
DSA 11	Koszt podawania natalizumabu IV zgodnie z założeniami [64]	
DSA 12	Koszt podawania natalizumabu IV zgodnie z założeniami [68]	
DSA 13	Koszt podawania natalizumabu IV zgodnie z założeniami [65], [66], [67], [69]	
DSA 14	Odsetek podawania natalizumabu SC w trybie ambulatoryjnym (u pozostałych: hospitalizacje jednodniowe)	0%
DSA 15		25%
DSA 16		50%
DSA 17		75%
DSA 18		100%

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Tabela 6. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	1 rok (13,04464286 cykli leczenia)	Założenie
Dyskontowanie	Brak w analizie podstawowej; 5% rocznie do 1. roku w przypadku horyzontu czasowego >1 roku	
Koszt zakupu technologii z perspektywy płatnika publicznego (na cykl 28-dniowy)		Wnioskodawca, [37], [47]
Koszt podania leku z perspektywy płatnika publicznego (na cykl 28-dniowy)		Założenie, [64], [65], [66], [67], [68], [69]

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

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. ZESTAWIENIE KONSEKWENCJI ZDROWOTNYCH

Omówione w Analizie klinicznej [41] wyniki odnośnie podstawowych punktów końcowych ocenianych w referencyjnych badaniach klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych (odnośnie podstawowych punktów końcowych ocenianych w referencyjnych badaniach klinicznych).

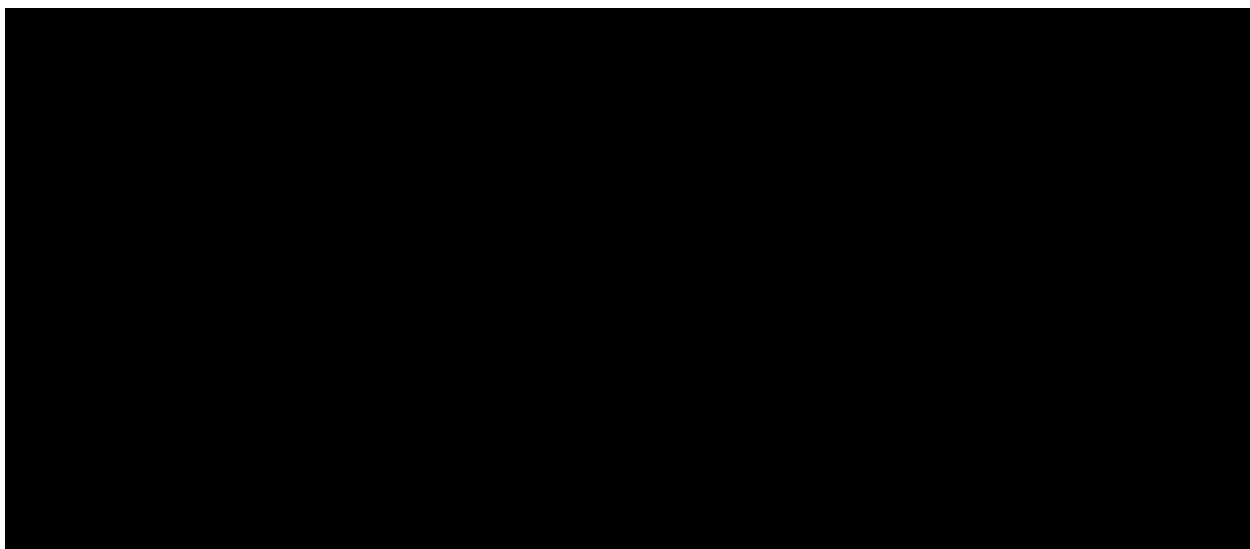
	Natalizumab SC	Natalizumab IV	Różnica
Badanie REFINE [74]			
Średnia łączna liczba unikalnych aktywnych zmian w obrazie MRI	0,02 (SD 0,151; n=44)	0,23 (SD 1,262; n=52)	-0,21 (95% CI: -0,50 do 0,06); p>0,05
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ratunkowego, które dotyczyły zmian w obrazie MRI	0% (0 z 44)	2% (1 z 52)	-2%, p>0,05 (Peto OR = 0,16; 95% CI: 0,003 do 3,06)
Roczny wskaźnik rzutów	0,08	0,07	0,01; p>0,05
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby	9% (4 z 44)	8% (4 z 52)	1%, p>0,05 (RR = 1,18; 95% CI: 0,34 do 4,10)
Odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi	9% (4 z 45)	13% (7 z 54)	-4%, p>0,05 (RR=0,69; 95% CI: 0,30 do 1,56)
Badanie DELIVER [72] (SC: 9 pacjentów, IV: 10 pacjentów)			
Stopień niepełnosprawności oceniony za pomocą skali EDSS – średnia (SD), wejściowo	3,2 (1,4)	4,0 (1,5)	-0,53 [-1,17;0,12]
Stopień niepełnosprawności oceniony za pomocą skali EDSS – średnia (SD) po 32 tygodniach leczenia	2,6 (1,0)	4,1 (1,4)	-1,17 [-1,86; -0,48] p<0,05
Stan funkcjonalny oceniony za pomocą skali MSCF – średnia (SD), wejściowo	0,5 (0,4)	0,4 (0,4)	0,24 [-0,40; 0,88] p>0,05
Stan funkcjonalny oceniony za pomocą skali MSCF – średnia (SD) po 32 tygodniach leczenia	0,5 (0,4)	0,4 (0,6)	0,19 [-0,45; 0,82] p>0,05
Nieadjustowany roczny wskaźnik rzutów	0,38	0,00	0,38, p<0,05
Zaburzenia funkcji poznawczych oceniane za pomocą SDMT po 32 tygodniach leczenia	55,4 (8,2)	49,2 (9,1)	0,68 [0,03; 1,34] p<0,05
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, kontrast 2,5% po 32 tygodniach leczenia	35,8 (8,6)	26,3 (13,0)	0,81 [0,15; 1,47] p<0,05
Zaburzenia widzenia oceniane za pomocą VFT, kontrast 1,25% po 32 tygodniach leczenia	26,7 (9,4)	18,3 (12,4)	0,72 [0,06; 1,38] p<0,05
Ogólne samopoczucie oceniane za pomocą skali VAS po 32 tygodniach leczenia	80,2 (14,0)	71,9 (13,4)	0,58 [-0,07;1,23] p>0,05

	Natalizumab SC	Natalizumab IV	Różnica
Zmiana liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 po 32 tygodniach względem wartości wyjściowych po 32 tygodniach leczenia	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0 [-0,64; 0,64] p>0,05
Obecność nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem po 32 tygodniach leczenia	0	0	-

4.2. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy podstawowej.



W ramach analizy ustalono, że stosowanie natalizumabu SC będzie tańsze od stosowania natalizumabu IV ze względu na niższy koszt podawania pacjentowi leku.



4.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

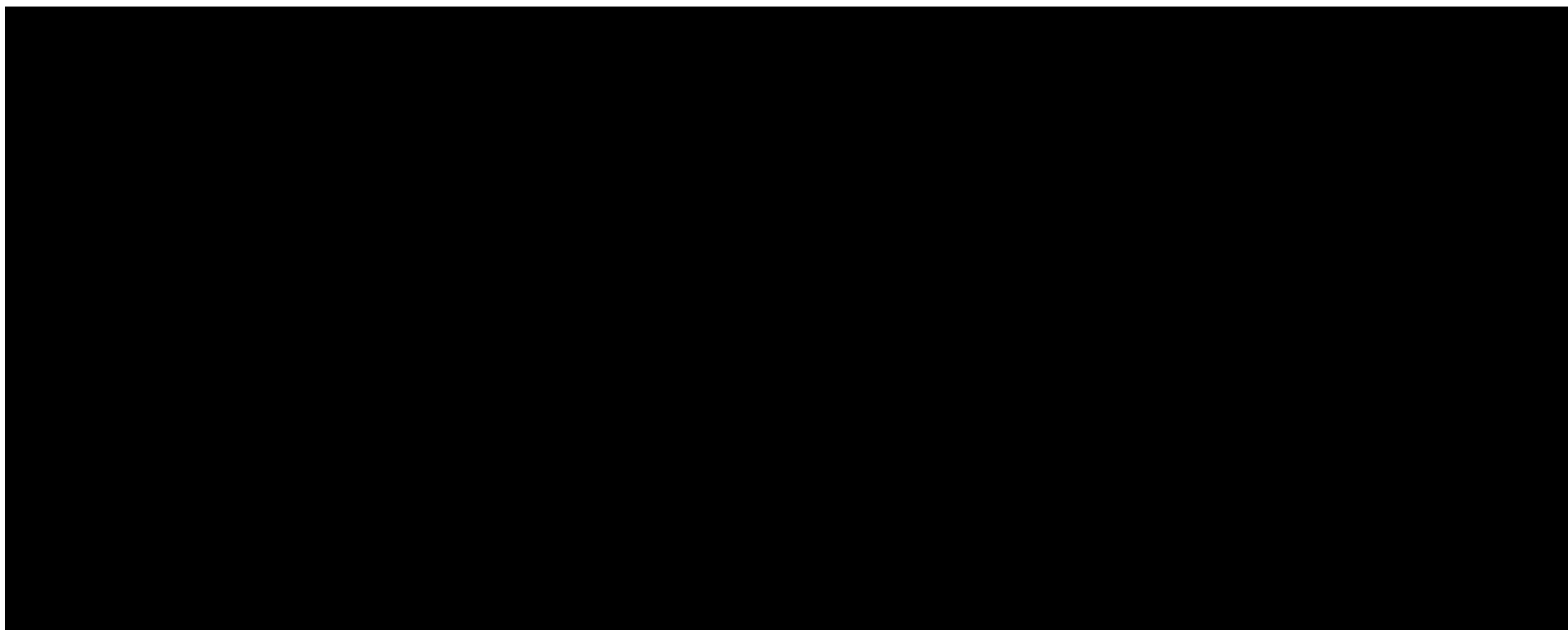
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA_CMA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.2. niniejszego.

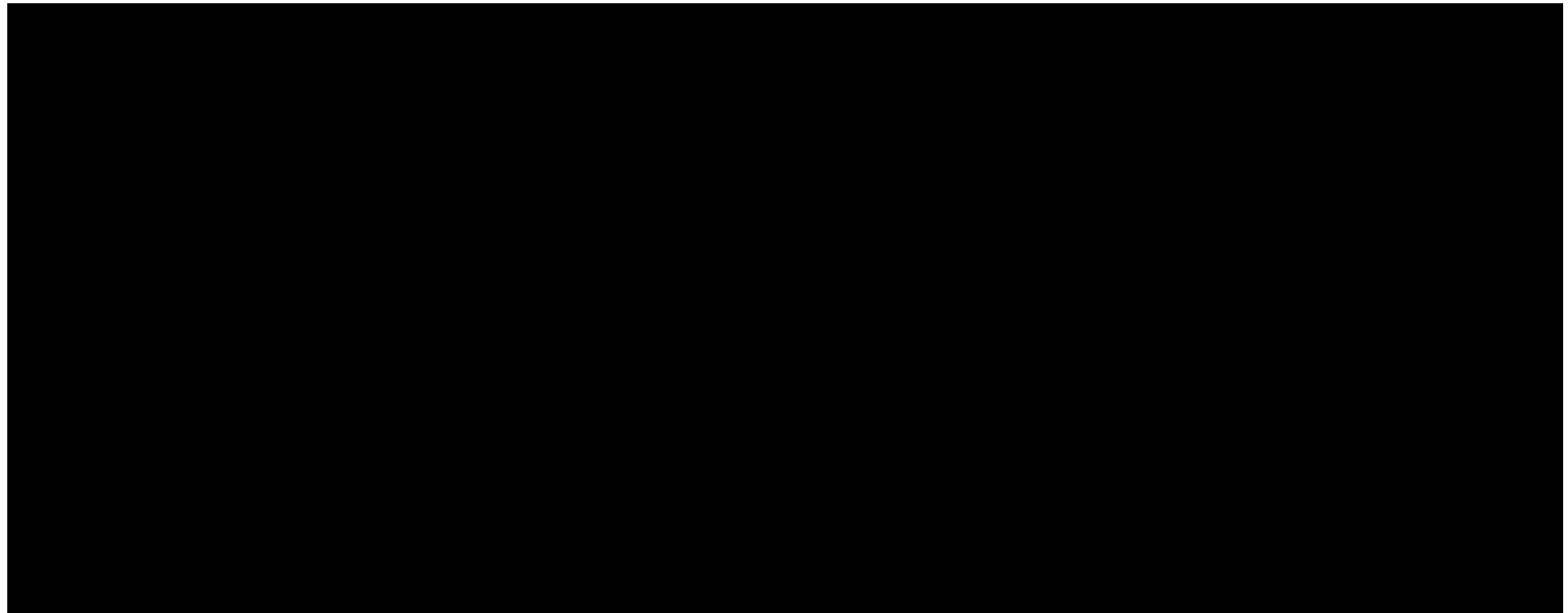
Przeprowadzono 18 scenariuszy analizy wrażliwości, z których 15 wskazywało na niższy koszt stosowania natalizumabu SC od kosztu stosowania natalizumabu IV. W przypadku pozostałych scenariuszy zaobserwowano taki sam koszt całkowity obydwu technologii lekowych (wyniki dotyczą scenariuszy zakładających takie same koszty podawania obydwu postaci leków natalizumabu).

Najwyższy wpływ na wyniki analizy (różnicę w kosztach całkowitych) miały założenia dotyczące długości horyzontu czasowego analizy.

Diagramy tornado przedstawiono poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.





Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41], które stanowiły podstawę wyboru techniki analitycznej oraz sposobu finansowania wnioskowanej technologii. We zidentyfikowanych badaniach nie oceniano korzystnych konsekwencji związanych z wygodniejszą drogą podawania wnioskowanej technologii.

Do ograniczeń niniejszej analizy należy również brak danych dotyczących chorych z Polski – nie są dostępne badania obserwacyjne przedstawiające koszty opieki i koszty podawania analizowanych leków wśród chorych z Polski.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

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

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.1.) nie zidentyfikowano analizy ekonomicznej oceniającej natalizumab podawany podskórnie.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano badań pozwalających dokonać walidacji zewnętrznej wyników analizy.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych leku Tysabri® podawanego podskórnie w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano przede wszystkim opublikowane źródła informacji; szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Zaobserwowano, że bardziej wygodna zarówno dla pacjenta jak i dla pracowników opieki medycznej droga podawania natalizumabu, [REDAKTOR]

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR] (podskórne podanie natalizumabu jest znacznie szybsze w porównaniu z godzinną infuzją tego leku, dodatkowo natalizumab podawany podskórnie jest dostępny w formie gotowej do użycia, podczas gdy preparat natalizumabu podawany dożylnie wymaga rozcieńczenia przed podaniem jak również przygotowania aparatury do infuzji przez personel medyczny).

W analizie wykazano, że wprowadzenie alternatywnej formy podawania natalizumabu (czyli substancji czynnej o wysokiej skuteczności klinicznej i obecnej w praktyce klinicznej w Polsce od wielu lat) pozwoli obniżyć koszty stosowania tego leku ze względu na niższy koszt podawania leku pacjentowi oraz zapewni wyższą wygodę pacjenta oraz wyższą jakość jego życia związaną ze stosowaniem danej procedury medycznej.

Przykład innych substancji czynnych, których postaci do podawania podskórnego zostały objęte refundacją w ostatnich latach (tocilizumab, trastuzumab, rytuksymab [76]) świadczy o potrzebie

wdrożenia technologii lekowych cechujących się drogą podawania wygodniejszą dla pacjenta i personelu medycznego niż podawanie dożylnie, przy porównywalnej skuteczności klinicznej i podobnym profilu bezpieczeństwa jak w przypadku dożylnego podawania. Kryteria te spełnia wnioskowana technologia o czym świadczą wyniki niniejszej analizy oraz wyniki randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74].

Dodatkowo, analizy ekonomiczne porównujące stosowanie innych leków dostępnych w formie SC lub IV (rytuksymabu i trastuzumabu) wykazały, że zastosowanie podania podskórnego danego leku skutkuje niższymi kosztami pracy personelu medycznego ze względu na znacznie krótszy czas potrzebny na przygotowanie i podanie leku przez lekarza oraz krótszy czas spędzony w gabinetach terapeutycznych [78], [79], [80], [85]. Oszacowano, że koszty czasu pracy personelu medycznego związane z podskórnym podaniem leku są 2-krotnie i ponad 4-krotnie niższe w przypadku odpowiednio rytuksymabu [83], [86] i trastuzumabu [79], [82] w porównaniu z podaniem dożylnym. Co więcej, koszty materiałów eksploatacyjnych związanych z podaniem podskórnym trastuzumabu lub rytuksymabu były 2 do nawet 9-krotnie niższe niż podczas podania dożylnego [79], [80], [82], [83]. Zmiana formy podania z dożylnego na podskórną przekłada się również na obniżenie kosztów ponoszonych przez społeczeństwo związanych z utratą produktywności, sprawowaniem nieformalnej opieki nad chorymi czy kosztami podróży związanymi z leczeniem) [80], [83].

Ponadto, zmiana formy podania leku z dożylnego na podskórną może przynieść znaczne oszczędności w skali roku na poziomie krajowym. Na przykład w Holandii przejście na podawanie rytuksymabu podskórnie u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym może przynieść 2,472 mln euro oszczędności na etapie przygotowania i podania leku oraz 0,769 mln euro oszczędności w zakresie ponoszonych kosztów społecznych. W przypadku trastuzumabu stosowanego w terapii raka piersi oszczędności wynikające z przejścia na podanie podskórne leku mogą sięgnąć 2,747 mln EUR na etapie przygotowania i podania leku oraz 0,897 mln EUR w zakresie ponoszonych kosztów społecznych [80].

Podsumowując, uwzględniając wyniki analiz ekonomicznych dotyczących innych leków stosowanych zarówno w formie SC jak i IV wysoce prawdopodobne jest, że stosowanie natalizumabu SC względem IV pozwoli na redukcję kosztów leczenia wynikających z krótszego czasu podawania (około 2-krotnie w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95%, i trwa zaledwie kilka minut)*, niższych kosztów materiałów eksploatacyjnych (strzykawki, bawełna itp.) oraz niższych kosztów społecznych [77], [79], [80], [81], [83], [84].

* Wg CHPL dla leku Tysabri® IV, wlew trwa 1-godzinę plus dodatkowo 1 godzina obserwacji po podaniu wlewu; dla leku Tysabri® SC podanie trwa kilka minut (dwa proste zastrzyki podskórne, szacowany czas około 5 minut), następnie 1 godzina obserwacji, ale tylko w czasie pierwszych 6 dawek. Następnie 1-godzinną obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wykazano, że stosowanie natalizumabu SC będzie tańsze od stosowania natalizumabu IV ze względu na niższy koszt podawania pacjentowi leku. [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej – w każdym z rozpatrywanych scenariuszy analizy wrażliwości stosowanie natalizumabu SC nie było droższe od stosowania natalizumabu IV.

W analizie wykazano, że wprowadzenie alternatywnej formy podawania substancji czynnej o wysokiej skuteczności klinicznej pozwoli obniżyć koszty stosowania tego leku ze względu na niższy koszt podawania leku pacjentowi oraz zapewni wyższą wygodę pacjenta oraz wyższą jego jakość życia związaną ze stosowaniem danej procedury medycznej.

Przykład innych substancji czynnych, których formy podawania podskórnego zostały objęte refundacją w ostatnich latach (tocilizumab, trastuzumab, rytuksymab [76]) świadczy o potrzebie wdrożenia technologii lekowych cechujących się drogą podawania wygodniejszą dla pacjenta i personelu medycznego niż dożylne podawanie, przy nie niższej skuteczności klinicznej i podobnym profilu bezpieczeństwa jak w przypadku dożylnego podawania. Kryteria te spełnia wnioskowana technologia o czym świadczą wyniki niniejszej analizy oraz wyniki randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74].

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: grudzień 2020).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (dostęp: kwiecień 2021).
- [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.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozsianego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce, Warszawa 2018. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, kwiecień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2021).
- [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] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; www.nfz.gov.pl.
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. 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 marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [48] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Komunikat DGL z 27-09-2017. 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 czerwiec 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [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] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.
- [53] Uchwała Nr 11/2020/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
- [54] Uchwała Nr 22/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r..
- [55] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [56] 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.
- [57] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [58] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] Uchwała Nr 23/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r.
- [63] Komunikat DGL z 23-09-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwiec 2016 r.; www.nfz.gov.pl.
- [64] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 087/2016 (Tysabri), w tym AWA nr OT.4351.10.2016 z 2016 roku. www.aotmit.gov.pl
- [65] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 135/2018 (Lemtrada), w tym AWA nr OT.4311.22.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [66] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavenclad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [67] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 114/2017 (Gilenya), w tym AWA nr OT.4351.37.2017 z 2017 roku. www.aotmit.gov.pl
- [68] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 228/2014 (Tecfidera), w tym AWA nr OT.4351.30/2014 z 2014 roku. www.aotmit.gov.pl
- [69] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. www.nfz.gov.pl
- [71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [72] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, Muralidharan KK, Mikol D. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis (DELIVER). *J Clin Pharmacol*. 2016 Oct;56(10):1254-62. doi: 10.1002/jcph.707. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26835603.
- [73] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 83/2020 (Betaferon), w tym AWA nr OT.4331.16.2020 z 2020 roku. www.aotmit.gov.pl.
- [74] Trojano M, Ramio-Torrenta L, LME G. i wsp. Subcutaneous Natalizumab 300 mg Every 4 Weeks is Comparable to Standard Intravenous Dosing in REFINE: A Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Natalizumab Treatment Regimens in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 2015; kwiecień 18-25. Waszyngton.
Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 14 DOI: 10.1177/13524585211003020
- [75] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 53/2017 (tocilizumab), w tym AWA nr OT.4351.12.2017 z 2017 roku. www.aotmit.gov.pl.
- [76] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2021 roku.
- [77] Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Future oncology (London, England)*. 2019;15(28):3267-81.

-
- [78] Fargier E, Ranchon F, Huot L, Guerre P, Safar V, Dony A, et al. SMABcare study: subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma. *Annals of hematology*. 2018;97(1):123-31.
- [79] Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, Bastiaens V, Huizing MT, Papadimitriou K. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;221:46-51.
- [80] Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, de Jong P, Koene HR, Lugtenburg PJ, i wsp. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anti-cancer drugs*. 2018;29(8):791-801.
- [81] Dychter SS, Gold DA, Haller MF. Subcutaneous drug delivery: a route to increased safety, patient satisfaction, and reduced costs. *Journal of infusion nursing : the official publication of the Infusion Nurses Society*. 2012;35(3):154-60.
- [82] O'Brien GL, O'Mahony C, Cooke K, Kinneally A, Sinnott SJ, Walshe V, et al. Cost Minimization Analysis of Intravenous or Subcutaneous Trastuzumab Treatment in Patients With HER2-Positive Breast Cancer in Ireland. *Clinical breast cancer*. 2019;19(3):e440-e51.
- [83] Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, López D, De Salas-Cansado M, Navarro B, et al. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2017;19(12):1454-61.
- [84] Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2018;32(5):425-40.
- [85] Mihajlović J, Bax P, van Breugel E, Blommestein HM, Hoogendoorn M, Hospes W, et al. Microcosting Study of Rituximab Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion. *Clinical therapeutics*. 2017;39(6):1221-32.e4.
- [86] Delgado Sánchez O, Gutiérrez A, do Pazo F, Ginés J, Martorell C, Boyeras B, et al. Comparative Cost Analysis Of Intravenous And Subcutaneous Administration Of Rituximab In Lymphoma Patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019;11:695-701.
- [87] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	11
Tabela 2. Pozostałe kategorie kosztu jednostkowego.....	20
Tabela 3. Kalkulacja cen i limitu produktu Tysabri®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.....	21
Tabela 4. Koszt opcjonalnych technologii refundowanych.....	21
Tabela 5. Scenariusze analizy wrażliwości.....	23
Tabela 6. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	24
Tabela 7. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych (odnośnie podstawowych punktów końcowych ocenianych w referencyjnych badaniach klinicznych).....	25
Tabela 8. Wyniki analizy podstawowej.....	26
Tabela 9. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	42
Tabela 10. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.04.2021).....	43
Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości.....	47
Tabela 12. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.....	49

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Ocena wpływu refundacji postaci SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii tocilizumabem (górny panel) i rytuksymabem (dolny panel) na podstawie zestawienia liczby terapii postaciami SC i IV z liczbą terapii IV prognozowaną na podstawie danych sprzed refundacji postaci SC. Brak możliwości oceny trendu wykorzystania trastuzumabu IV w programie B.9. – dostępne tylko dane z 2016 roku; przed 2016 rokiem NFZ nie raportował danych z programów z wyszczególnieniem leków – tylko jednostek organizacyjnych świadczeniodawcy (oceniono sprzedaż leków tylko od 2016 roku)..... 13

Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie..... 46

12. ANEKS

12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu stwardnienia rozsianego (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 wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/lub 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 natalizumabu podawanego podskórnie),
- 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).

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

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

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

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej.

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

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

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

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

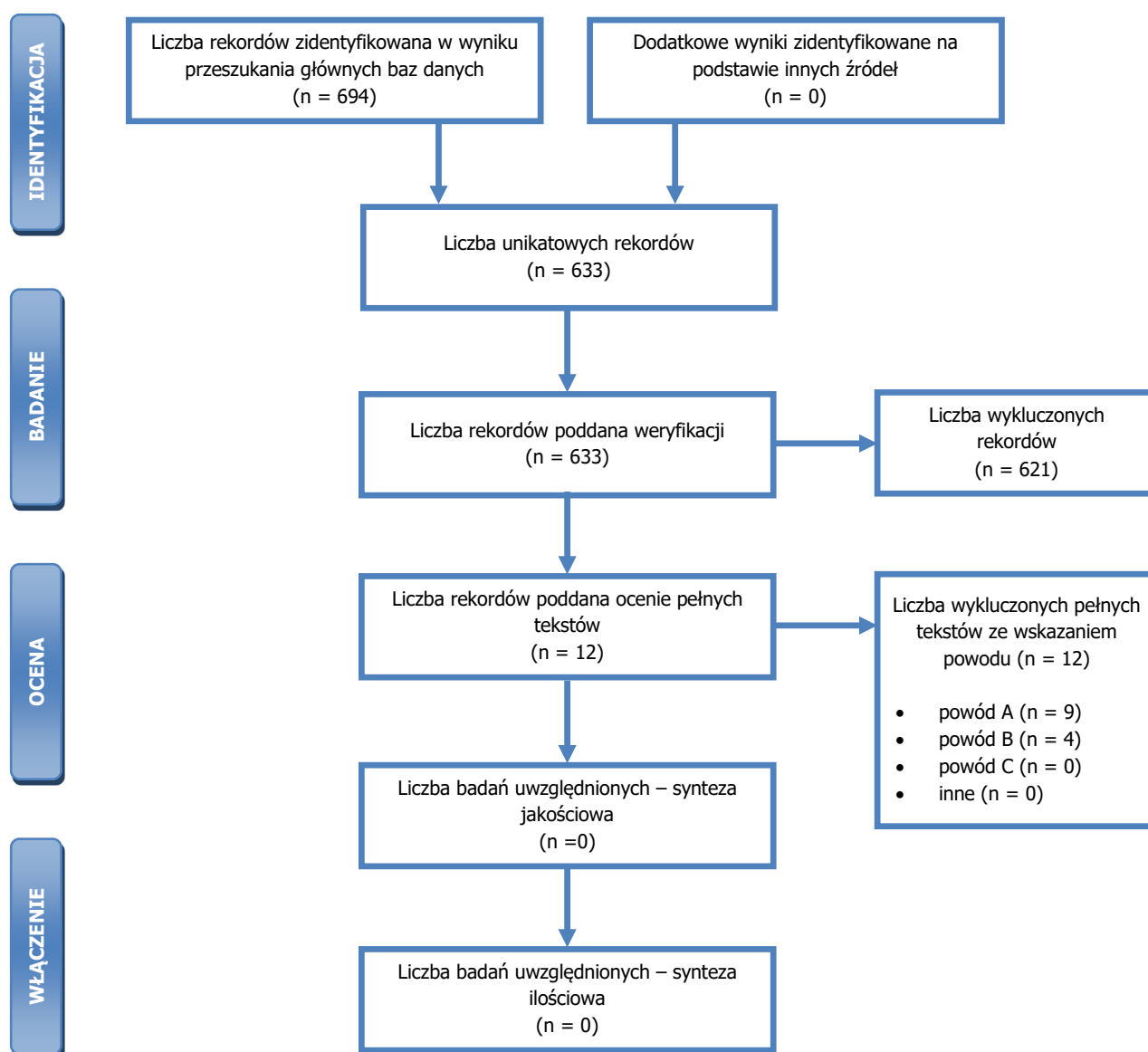
Tabela 10. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.04.2021).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja tysabri OR natalizumab OR antegren	41	2 758	11 390
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	910 501	1 266 420

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	25	109	560
	Suma rekordów		694	
	Liczba unikatowych rekordów:		633	
	Dodatkowe źródła informacji*:		0	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		633	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	633		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	12		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	12		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	9 (DOI: 10.1080/13696998.2018.1556668, 10.18553/jmcp.2017.23.6.666, 10.1371/journal.pone.0170395, 10.1080/13696998.2016.1258366, 10.1186/1472-6963-14-286, 10.7224/1537-2073-13.3.128, 10.1185/03007990902876040 PMID: 30561965, 21289915)		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	4 (DOI: 10.1371/journal.pone.0170395, 10.1017/s0317167100010295, 10.18553/jmcp.2007.13.9.799, 10.1002/acn3.51326)		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0		
	• inne:	0		
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	0		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji i/lub choroby – 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).

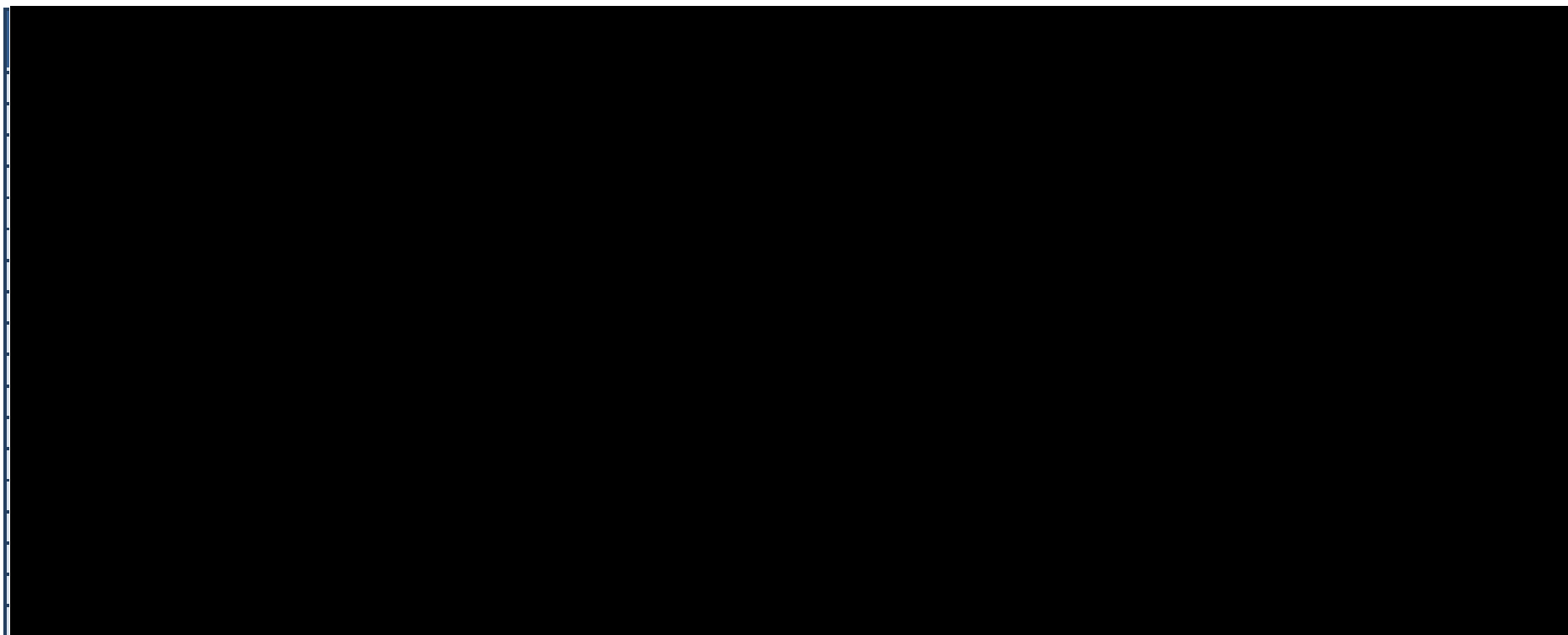


Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla stosowania wnioskowanej technologii.

12.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI





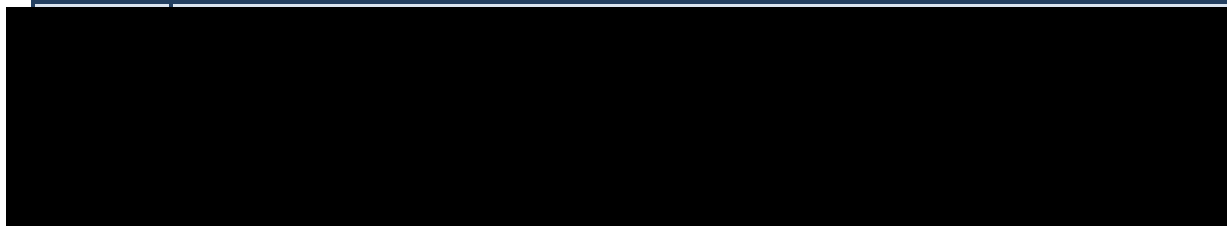
12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 12. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	styczeń 2021
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 maj 2021)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje: kwi 2021
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 8	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 8	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

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

	zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 8. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-



§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzące okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszty wnioskowanej technologii nie 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

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

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

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

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

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

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

4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-

4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnice pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnice pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA

– pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

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