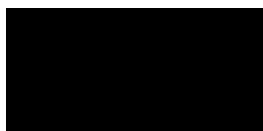




ORAMORPH® (20 MG/ML SIARCZAN MORFINY, KROPLE DOUSTNE, ROZTWÓR) W LECZENIU BÓLU W PRZEBIEGU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH, NEURALGII POPÓŁPAŚCOWEJ PRZEWLEKŁEJ, WIELOOBJAWOWEGO MIEJSCOWEGO ZESPOŁU BÓLOWEGO TYPU I - ODRUCHOWA DYSTROFIA WSPÓŁCZULNA ORAZ TYPU II – KAUZALGIA.

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, marzec 2023 (aktualizacja: maj 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. 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)	L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. Strada Statale 67, Tosco Romagnola 50018 Scandicci (FI) Włochy	
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
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	12
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	15
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	17
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	17
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	17
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	18
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	18
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	19
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	20
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	21
3.7. DYSKONTOWANIE	24
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	25
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	27
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	29
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	29
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	31
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	37
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	37
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	37
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	37
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	37
7. Dyskusja	38
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	38
9. BIBLIOGRAFIA	41
10. SPIS TABEL	46
11. SPIS RYSUNKÓW	47
12. ANEKS.....	48
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	48
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	53
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	60
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	63

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
DDD	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; Dawka dobową zdefiniowaną przez WHO
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
SA	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; Analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

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 Oramorph® (20 mg/ml siarczanu morfiny, krople doustne, roztwór) stosowanego w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub typu II (kauzalgi).

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili pacjenci w wieku od 1 roku życia doświadczający silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kauzalgi (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczanu, krople doustne, roztwór) współfinansowanego ze środków publicznych w ramach części A1. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [37] („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych: siarczanu morfiny w postaci tabletek o standardowym uwalnianiu (Sevredol® 20MG; komparator podstawowy) i siarczanu morfiny w postaci do wstrzyknięć (Morphini sulfas WZF®; komparator dodatkowy, zastępowany w grupie pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia);
- na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wszystkich porównywanych technologii medycznych – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów opartą na stosowaniu dawek zapewniających takie same efekty morfiny podawanej doustnie i morfiny pod postacią do wstrzyknięć (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią zdyskontowanego (jeżeli horyzont >1 roku) kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*) oraz cen progowych, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej. W analizie wrażliwości rozpatrywano również wpisanie wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej z lekiem Sevredol® (lek Sevredol®, 60 tabl. po 20 mg siarczanu morfiny refundowany obecnie w grupie limitowej „149.3, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu”). Niemniej jednak wariant ten pomija różnice w zakresie wskazań do stosowania obydwu leków, w tym brak rejestracji prezentacji produktu leczniczego Sevredol® objętej refundacją (Sevredol® 20MG) w grupie świadczeniobiorców poniżej 6 roku życia [37], [56], a także problemy wynikające z ograniczonej

dostępności tego leku (spadek liczby zrefundowanych opakowań tego leku aż o 62% w IV kwartale 2022 względem tego samego okresu roku poprzedniego [55], [75], [83], [85], [106], [109]) i potencjalnie wynikającej z ograniczonej dostępności tego leku sytuacji, w której refundacja wnioskowanej technologii jest limitowana przez lek praktycznie niedostępny dla pacjenta na polskim rynku.

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

- bezpłatnie pacjentowi z nowotworem złośliwym oraz
- po uiszczeniu 30% odpłatności przez pacjentów z neuralgią popółpaścową przewlekłą, wieloobjawowym miejscowym zespołem bólowym typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub typu II – kaulagią (miesięczny koszt dla pacjenta przy 30% współpłaceniu niższy od 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 roku [58]).

Odpłatność ryczałtową wśród pacjentów z neuralgią popółpaścową przewlekłą, wieloobjawowym miejscowym zespołem bólowym typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) i typu II (kaulagią) testowano w ramach analizy wrażliwości.

Odsetek pacjentów otrzymujących bezpłatnie lek Sevredol® określono na podstawie dostępnych informacji na temat sumarycznej kwoty dopłaty pacjenta do tego leku w 2022 roku [81], [83], [85], [109] – ustalono, że 85,1% opakowań leku Sevredol® wydawanych jest pacjentom bezpłatnie. Przyjęto, że obliczony na podstawie średnich kosztów pacjentów odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie odzwierciedla odsetek wykorzystania leku Sevredol® wśród pacjentów z nowotworami złośliwymi. W praktyce nie tylko pacjenci z nowotworami mogą mieć wydawane leki bezpłatnie (również np. Zasłużeni Honorowi Dawcy Krwi, Zasłużeni Honorowi Dawcy Przeszczepu, weterani ze znacznym uszczerbkiem na zdrowiu, pracownicy zakładów azbestowych, czy inwalidzi wojenni). Niemniej jednak, sugerowany sposób refundacji wnioskowanej technologii (osobna grupa limitowa, brak dopłaty pacjenta ponad limit), zapewnia taki sam koszt dla płatnika publicznego wnioskowanej technologii i komparatorów wśród wszystkich ww. grup chorych (założenie o traktowaniu pacjentów z ww. grup jako pacjentów z nowotworami przy ocenie kosztu terapii nie ma wpływu na wyniki analizy).

W opracowaniu pominięto wpisanie wnioskowanej technologii do części D Wykazu leków refundowanych, umożliwiającego bezpłatne jej wydawanie świadczeniobiorcom w wieku 75 lat i starszych. Przyjęto, że podobnie jak wszystkie komparatory [37], wnioskowana technologia nie będzie bezpłatna dla pacjentów w wieku 75 lat i starszych.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Analiza rynku sprzedaży opioidów w Polsce wykazała potrzebę objęcia refundacją kropli doustnych siarcznanu morfiny. Od stycznia 2022 roku do lutego 2023 roku wnioskodawca sprzedał ██████████ opakowań leku Oramorph® pomimo braku refundacji (100% odpłatność pacjenta za leki). Co więcej, analiza dostępnych danych NFZ potwierdziła postulowaną przez ekspertów klinicznych ograniczoną dostępność jedynej alternatywnej doustnej postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu – produktu leczniczego Sevredol® [107]. Zaobserwowano istotny spadek liczby zrefundowanych opakowań tego leku w 2022 roku względem takich samych okresów 2021 roku:

- w pierwszej połowie 2022 roku spadek liczby zrefundowanych opakowań Sevredol® wyniósł około 7% względem pierwszej połowy 2021 roku [75], [85];
- w III kwartale 2022 roku liczba zrefundowanych opakowań Sevredol® spadła o około 38% rok do roku [55], [106];
- w IV kwartale 2022 roku liczba zrefundowanych opakowań Sevredol® spadła o około 62% rok do roku [83], [109].

Co więcej, wstępne dostępne dane NFZ wskazują, że również na początku 2023 roku obserwowany jest dalszy spadek liczby zrefundowanych opakowań leku Sevredol® 20MG (o -56% w okresie styczeń – luty 2023 względem takiego samego okresu 2021 roku*).

Mając na uwadze powyższe a także uwzględniając preferencyjne wykorzystanie morfiny pod postacią kropli doustnych przez lekarzy i pacjentów, które ogranicza wyłącznie dostępność cenowa tych leków dla pacjenta, w ramach niniejszej analizy jako podstawowy komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej, uwzględniono jedyny refundowany obecnie doustny lek siarczanu morfiny o standardowym (natychmiastowym) uwalnianiu – produkt leczniczy Sevredol®. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Oramorph® pokrywa się ze wskazaniami objętymi refundacją dla produktu leczniczego Sevredol® z różnicą dotyczącą pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [56] produkt Sevredol® nie może być stosowany w tej grupie wieku). Tym samym w tej grupie wieku uwzględniono stosowanie innego leku siarczanu morfiny – leku Morphini sulfas WZF® mającego podobne zarejestrowane wskazania do wnioskowanej technologii [37], [56], [57] – przyjęto, że w tej grupie chorych w wieku od 1. do 6. roku życia wnioskowana technologia, w przypadku refundacji, będzie zastępowała lek Morphini sulfas WZF®.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Uznano, że dostępne dowody naukowe świadczą o takiej samej skuteczności i podobnym bezpieczeństwie porównywanych postaci farmaceutycznych preparatów morfiny. Tym samym w ramach analizy zestawiono koszty stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów opartą na stosowaniu dawek zapewniających takie same efekty morfiny podawanej doustnie i morfiny pod postacią do wstrzyknięć. Ustalono, że wnioskowana technologia oraz lek Sevredol® stosowane są w takich samych dawkach terapeutycznych i zapewniają podobne efekty przeciwbólowe (dawkowanie 1:1), natomiast stosunek dawek leku Morphini sulfas WZF® podawanego pozajelitowo i doustnych morfin mieści się w zakresie od 1:3 do 1:2 (w analizie podstawowej uwzględniono: 1:2,5) [70], [71].

Dawkę wnioskowanej technologii określono na poziomie średniej dawki silnych opioidów w praktyce klinicznej wśród pacjentów niezależnie od etapu leczenia (105,9 mg/d wśród pacjentów z nowotworami oraz 86,0 mg/d wśród pozostałych pacjentów [43]). W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dawkowanie oparte na dawce dobowej zdefiniowanej przez WHO (ang. *Defined Daily Dose*, DDD) [33]; dawkowanie z badań klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] (tj. [76], [77], [91]-[105]) oraz maksymalne dawkowanie z Charakterystyk produktów leczniczych [56], [57].

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. Mając na uwadze technikę analityczną zakładającą takie same wyniki zdrowotne ustalono, że:

- kryterium najniższego stosunku kosztu do uzyskiwanych efektów spełnia komparator o najniższym koszcie;
- progowa cena, o której mowa w § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] jest równoważna z najniższą z cen określonych względem poszczególnych komparatorów zgodnie z zapisami § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Horyzont czasowy analizy minimalizacji kosztów ustalono na poziomie 1 roku. W analizie uwzględniono jednostkę czasu stosowania porównywanych opcji terapeutycznych – jeden rok, zgodnie z Wytocznymi AOTMiT [1] (365,25 dnia).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia analizy. Zakres

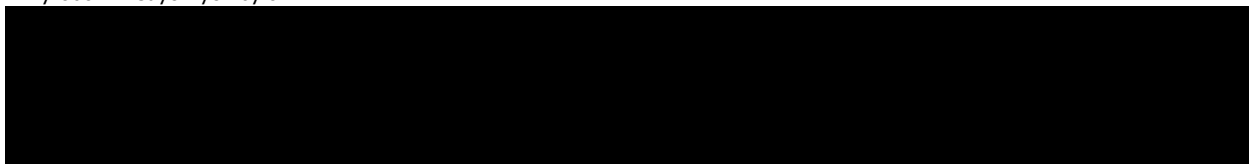
* <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8390.html>, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-122022iv,6601.html>

zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum (w tym również: $\pm 100\%$ wartości podstawowej) w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

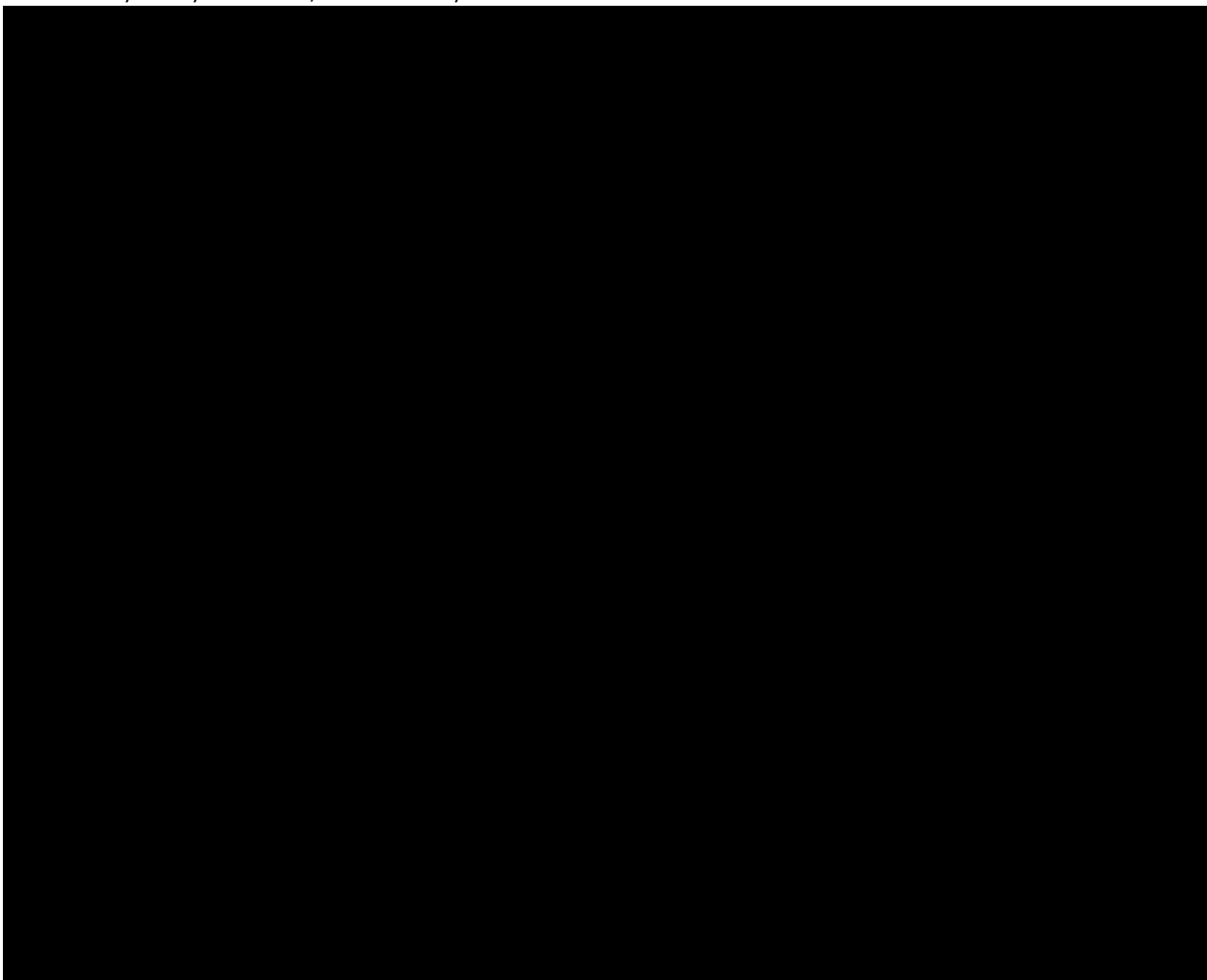
Przeprowadzona analiza ekonomiczna decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że roczne stosowanie wnioskowanej technologii (Oramorph®) przy uwzględnieniu jej wpisania do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych było:



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Przeprowadzono 38 scenariuszy analizy wrażliwości, w ramach których:



Największy wpływ na wyniki inkrementalne analizy miały założenia dotyczące długości horyzontu czasowego, dawkowania porównywanych opcji terapeutycznych oraz sposobu refundacji wnioskowanej technologii (tylko perspektywa płatnika publicznego).

W ramach niniejszego opracowania wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Oramorph® (krople doustne siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu) w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych będzie droższe od komparatorów z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych. Niemniej jednak refundacja wnioskowanej technologii, tak ważna z punktu widzenia klinicznego, etycznego i społecznego, zapewni łatwiejszy dostęp do doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i zmniejszy obciążenie finansowe tych pacjentów, u których w chwili obecnej konieczne jest stosowanie leku Oramorph®, nawet przy braku wsparcia publicznego. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Oramorph® będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych pacjentów oraz lekarzy prowadzących ich terapię, którzy muszą wystawiać pełnopłatne recepty na doustną morfinę o natychmiastowym uwalnianiu. Aspekt ten ma szczególne znaczenie ze względu na niedawne problemy wynikające z ograniczonej dostępności leku Sevredol® (spadek liczby zrefundowanych opakowań tego leku o 62% w IV kwartale 2022 względem tego samego okresu roku poprzedniego [55], [75], [83], [85], [106], [109]).

Stosowanie produktu leczniczego Oramorph® w postaci doustnego roztworu w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów jest możliwe ze względu na elastyczność dawkowania przez dozowanie małych dawek morfiny w sposób dokładny i powtarzalny. Ponadto, doustna postać morfiny pozwala na szybsze wchłanianie z przewodu pokarmowego niż tabletki powlekane a stężenie maksymalne w osoczu osiągnęte w czasie 1 godziny od podania zapewnia szybki i silny efekt przeciwbólowy.

Niewątpliwą zaletą stosowania produktu leczniczego Oramorph® względem aktualnie refundowanego komparatora (Sevredol®) jest możliwość podania kropli doustnych we wszystkich sytuacjach klinicznych, obejmujących: nagłe wypadki, pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, pacjentów u których występuje problem z połykaniem, stosuje się sondę lub poddanych żywieniu dojelitowemu przez przeszskórną endoskopową gastrostomię, pacjentów z lękiem przed iniekcją czy z jakościowym zaburzeniem świadomości, co może wiązać się z ryzykiem nieprawidłowego przyjmowania stałych, doustnych postaci leku, pacjentów od 1. roku życia oraz osoby starsze i osłabione. Ponadto, płynna postać morfiny jest szybciej wchłaniana z przewodu pokarmowego niż tabletki powlekane i osiąga stężenie maksymalne w czasie 1 godziny od podania więc zapewnia szybszy efekt przeciwbólowy. Ze względu na swoje właściwości, morfina o niezmodyfikowanym uwalnianiu może być podawana w momencie dostosowywania (miareczkowania) dawki w celu osiągnięcia optymalnej kontroli bólu, przed przestawieniem pacjentów na preparaty o przedłużonym uwalnianiu, a z uwagi na szybkość rozpoczęcia działania – w przypadku epizodów bólu przebijającego, w ramach leczenia ratunkowego.

Zalety płynnych postaci morfiny w terapii bólu:

- szybszy efekt terapeutyczny ze względu na brak uwalniania ze stałej postaci leku - pierwszym etapem losu leku w ustroju jest wchłanianie;
- krótszy okres latencji efektu analgetycznego co przekłada się na mniejsze ryzyko konieczności stosowania ponadterapeutycznych dawek analgetyków opioidowych;
- możliwość zastosowania w grupach pacjentów, w których stała postać leku jest nieoptymalnym wyborem z uwagi na specyfikę pacjenta oraz schorzenia współtowarzyszące.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, siarczan morfiny w postaci doustnych kropli o natychmiastowym uwalnianiu może stanowić istotną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po środkach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.

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 Oramorph® (20 mg/ml siarczany morfiny, krople doustne, roztwór) stosowanego w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (oddechowej dystrofii współczulnej) lub wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgi).

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili pacjenci w wieku od 1 roku życia doświadczający silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kauzalgi (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Oramorph® (20 mg/ml morfiny siarczany, krople doustne, roztwór) współfinansowanego ze środków publicznych w ramach części A1. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [37] („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych: siarczany morfiny w postaci tabletek o standardowym uwalnianiu (Sevredol®; komparator podstawowy) i siarczany morfiny w postaci do wstrzyknięć (Morphini sulfas WZF®; komparator dodatkowy, zastępowany przez wnioskowaną technologię tylko w grupie pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia);
- na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wszystkich porównywanych technologii medycznych – przeprowadzono

- analizę minimalizacji kosztów opartą na stosowaniu dawek zapewniających takie same efekty morfiny podawanej doustnie i morfiny pod postacią do wstrzyknięć (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią zdyskontowanego (jeżeli horyzont >1 roku) kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY) oraz cen progowych, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. Oddział w Polsce wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Oramorph® pod postacią 20 ml roztworu doustnego w stężeniu 20 mg siarczanu morfiny na 1 ml w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w leczeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgi) [37], [40].

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

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej. W analizie wrażliwości rozpatrywano również wpisanie wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej z lekiem Sevredol® (lek Sevredol®, 60 tabl. po 20 mg siarczanu morfiny refundowany obecnie w grupie limitowej „149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu”). Niemniej jednak wariant ten pomija różnice w zakresie wskazań do stosowania obydwu leków, w tym brak możliwości wykorzystania leku Sevredol® w grupie świadczeniobiorców poniżej 6 roku życia [40], [56], [57], a także problemy wynikające z ograniczonej dostępności leku Sevredol® (spadek liczby zrefundowanych opakowań tego leku aż o 62% w IV kwartale 2022 względem tego samego okresu roku poprzedniego [55], [75], [83], [85], [106], [109]; por. informacje przedstawione w Analizie wpływu na budżet [107]) i potencjalnie wynikającej z ograniczonej dostępności tego leku sytuacji w której refundacja wnioskowanej technologii jest limitowana przez lek praktycznie niedostępny dla pacjenta na polskim rynku.

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

- bezpłatnie pacjentowi z nowotworem złośliwym oraz
- po uiszczeniu 30% odpłatności przez pacjentów z neuralgią popółpaścową przewlekłą, wieloobjawowym miejscowym zespołem bólowym typu I (oddechowa dystrofia współczulna) lub typu II – kausalgią (miesięczny koszt dla pacjenta przy 30% współpłaceniu niższy od 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 roku [58]).

Tabela 1. Ocena kategorii odpłatności świadczeniobiorcy wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu pacjentów z: neuralgią popółpaścową przewlekłą, wieloobjawowym miejscowym zespołem bólowym typu I (oddechowej dystrofii współczulnej) lub typu II (kausalgią). Szczegóły w arkuszu „Dane” modelu.

Parametr	Wartość
Minimalne wynagrodzenie za pracę w 2023 roku [58]	3 490,00 PLN
5% minimalnego wynagrodzenia	174,50 PLN

Odpłatność ryczałtową wśród pacjentów z neuralgią popółpaścową przewlekłą, wieloobjawowym miejscowym zespołem bólowym typu I (oddechowej dystrofii współczulnej) i typu II (kausalgią) testowano w ramach analizy wrażliwości.

W opracowaniu pominięto wpisanie wnioskowanej technologii do części D Wykazu, umożliwiającego bezpłatne jej wydawanie świadczeniobiorcom w wieku 75 lat i starszych. Przyjęto, że podobnie jak wszystkie refundowane preparaty morfiny [37], wnioskowana technologia nie będzie bezpłatna dla tych pacjentów.

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [107].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Oramorph® (krople doustne siarcznanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu) współfinansowanego ze środków publicznych w

ramach części A1. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [37] („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w leczeniu silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulalgii [40].

Analiza rynku sprzedaży opioidów w Polsce wykazała potrzebę objęcia refundacją kropli doustnych siarczanu morfiny. Od stycznia 2022 roku do lutego 2023 roku wnioskodawca sprzedał około [REDACTED] opakowań leku Oramorph® pomimo braku refundacji (100% odpłatność pacjenta za leki). Co więcej, analiza dostępnych danych NFZ potwierdziła postulowaną przez ekspertów klinicznych ograniczoną dostępność jedynej alternatywnej doustnej postaci morfiny o natychmiastowym uwalnianiu – produktu leczniczego Sevredol® [107]. Zaobserwowano istotny spadek liczby zrefundowanych opakowań tego leku w 2022 roku względem takich samych okresów 2021 roku:

- w pierwszej połowie 2022 roku spadek liczby zrefundowanych opakowań Sevredol® wyniósł około 7% względem pierwszej połowy 2021 roku [75], [85];
- w III kwartale 2022 roku liczba zrefundowanych opakowań Sevredol® spadła o około 38% rok do roku [55], [106];
- w IV kwartale 2022 roku liczba zrefundowanych opakowań Sevredol® spadła o około 62% rok do roku [83], [109].

Co więcej, wstępne dostępne dane NFZ wskazują, że również na początku 2023 roku obserwowany jest dalszy spadek liczby zrefundowanych opakowań leku Sevredol® 20MG (o -56% w okresie styczeń – luty 2023 względem takiego samego okresu 2021 roku[†]).

Mając powyższe na uwadze oraz preferencyjne wykorzystanie morfiny pod postacią kropli doustnych przez lekarzy i pacjentów, które ogranicza wyłącznie dostępność cenowa tych leków dla pacjenta w ramach niniejszej analizy jako podstawowy komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej uwzględniono jedyne refundowane obecnie doustne leki siarczanu morfiny o standardowym (natychmiastowym) uwalnianiu – produkt leczniczy Sevredol®. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Oramorph® pokrywa się ze wskazaniami objętymi refundacją dla produktu leczniczego Sevredol® z różnicą dotyczącą pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [56] prezentacja produktu leczniczego Sevredol® objęta refundacją [Sevredol® 20MG] nie jest zalecana do stosowania w tej grupie wieku i na tej podstawie potencjalne stosowanie tego leku wśród pacjentów w wieku poniżej 6 r.ż. nie jest objęte refundacją

[†] <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8390.html>, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-122022iv,6601.html>

[37]). Tym samym w tej grupie wieku uwzględniono stosowanie innego leku siarczanu morfiny – leku Morphini sulfas WZF® mającego podobne zarejestrowane wskazania do wnioskowanej technologii [37], [56], [57].

Przeprowadzono analizę opartą na stosowaniu dawek zapewniających takie same efekty morfiny podawanej doustnie i morfiny pod postacią do wstrzyknięć.

Ustalono, że wnioskowana technologia oraz lek Sevredol® stosowane są w takich samych dawkach terapeutycznych i zapewniają podobne efekty przeciwbólowe (dawkowanie 1:1), natomiast stosunek dawek leku Morphini sulfas WZF® podawanego pozajelitowo i doustnych morfin mieści się w zakresie od 1:3 do 1:2 [70], [71]. W analizie podstawowej uwzględniono stosunek 1:2,5; skrajne wartości rozpatrywano w analizie wrażliwości.

Dawkę wnioskowanej technologii określono na poziomie średniej dawki silnych opioidów w praktyce klinicznej wśród pacjentów niezależnie od etapu leczenia i stosowanego schematu leczenia (105,9 mg/d wśród pacjentów z nowotworami oraz 86,0 mg/d wśród pozostałych pacjentów [43]).

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dawkowanie oparte na dawce dobowej zdefiniowanej przez WHO (ang. *Defined Daily Dose*, DDD) [33], dawkowanie z badań klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] (tj. [76], [77], [91]-[105]) oraz maksymalne dawkowanie z Charakterystyk produktów leczniczych [56], [57].

Dawkowanie testowane w ramach przeprowadzonej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Dobowa dawka porównywanych opcji terapeutycznych.

Wariant	Oramorph®	Sevredol®	Morphini sulfas WZF®
Analiza podstawowa [43], [70], [71]	103,0 mg	103,0 mg	42,9 mg
Maksymalne, zalecane dawkowanie [56], [57]: 1 - 5 lat	30,0 mg	Nie dotyczy	18,0 mg*
Maksymalne, zalecane dawkowanie [56], [57]: 6 - 12 lat	60,0 mg	60,0 mg	36,0 mg*
Maksymalne, zalecane dawkowanie [56], [57]: 13 - 16 lat	120,0 mg	120,0 mg	54,0 mg*
Maksymalne, zalecane dawkowanie [56], [57]: 17+ lat	120,0 mg	120,0 mg	90,0 mg*
DDD [33]	100,0 mg	100,0 mg	30,0 mg
Badanie [76], populacja: pozostałe, dawki: 30 - 60 mg/d	45,0 mg	45,0 mg	18,8 mg
Badanie [77], populacja: pozostałe, dawki: 30 mg/d	30,0 mg	30,0 mg	12,5 mg
Badanie [91], populacja: nowotwory, dawki: 120 mg/d	120,0 mg	120,0 mg	50,0 mg

Wariant	Oramorph®	Sevredol®	Morphini sulfas WZF®
Badanie [92], [93], populacja: nowotwory, dawki: 220 mg/d ± 180	220,0 mg	220,0 mg	91,7 mg
Badanie [94], populacja: nowotwory, dawki: 20 - 120 mg/d	70,0 mg	70,0 mg	29,2 mg
Badanie [95], populacja: nowotwory, dawki: 61,0 ± 11,0 mg/d	61,0 mg	61,0 mg	25,4 mg
Badanie [96], populacja: nowotwory, dawki: 120 mg/d + 2 tabl. SR	120,0 mg	120,0 mg	50,0 mg
Badanie [97], populacja: nowotwory, dawki: 120 mg/d	120,0 mg	120,0 mg	50,0 mg
Badanie [98], populacja: nowotwory, dawki: 200 ± 112 mg/d	200,0 mg	200,0 mg	83,3 mg
Badanie [99], populacja: nowotwory, dawki: 219 mg/d	219,0 mg	219,0 mg	91,3 mg
Badanie [100], populacja: nowotwory, dawki: 30 - 60 mg/d	45,0 mg	45,0 mg	18,8 mg
Badanie [101], populacja: wszyscy, dawki: 30 - 60 mg/d + dawki ratujące	45,0 mg	45,0 mg	18,8 mg
Badanie [102], populacja: wszyscy, dawki: 60 - 120 mg/d	90,0 mg	90,0 mg	37,5 mg
Badanie [103], populacja: wszyscy, dawki: 60 - 120 mg/d	90,0 mg	90,0 mg	37,5 mg
Badanie [104], populacja: nowotwory, dawki: 40 mg/d	40,0 mg	40,0 mg	16,7 mg

* uwzględniono maksymalną masę ciała sugerowaną w Charakterystyce produktu leczniczego Oramorph® [57]

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

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania dla produktu leczniczego Oramorph® obejmują stosowanie w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego wśród dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach leczenia bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgii).

W analizie przeprowadzono porównanie samych kosztów leczenia przy założeniu takiej samej skuteczności klinicznej – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (por. rozdział 3.4.).

Ze względu na technikę analityczną, w opracowaniu nie uwzględniono szczegółowych informacji odnośnie charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji – uwzględniono wyłącznie charakterystyki populacji pacjentów uwzględnione przy ocenie kosztu leków (odsetek pacjentów z nowotworami oraz odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych).

Odsetek pacjentów otrzymujących bezpłatnie lek Sevredol® określono na podstawie dostępnych informacji na temat sumarycznej kwoty dopłaty pacjenta do tego leku w latach 2020 – 2022 (tabela poniżej).

Tabela 3. Odsetek leku Sevredol® wydawanego bezpłatnie pacjentom z analizowanej populacji.

	Liczba opakowań	Kwota dopłaty	Kwota dopłaty za opakowanie	Odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie*
2020 rok [81]	66 527,25	31 967,99 PLN	0,48 PLN	85,0%
2021 rok [83]	63 487,53	29 694,94 PLN	0,47 PLN	85,4%
2022 rok [108]	45 019,07	21 503,49 PLN	0,48 PLN	85,1%

* 0 PLN dla bezpłatnych opakowań; 3,20 PLN dla opakowań refundowanych z dopłatą pacjenta.

W opracowaniu uwzględniono najnowsze dane z 2022 roku (85,1% opakowań Sevredol® wydawanych bezpłatnie).

Na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto, że obliczony na podstawie średnich kosztów pacjentów odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie odzwierciedla odsetek wykorzystania leku Sevredol® wśród pacjentów z nowotworami złośliwymi. W praktyce nie tylko pacjenci z nowotworami mogą mieć wydawane leki bezpłatnie (również np. Zasłużeni Honorowi Dawcy Krwi, Zasłużeni Honorowi Dawcy Przeszczepu, weterani ze znacznym uszczerbkiem na zdrowiu, pracownicy zakładów azbestowych, czy inwalidzi wojenni). Niemniej jednak, sugerowany sposób refundacji wnioskowanej technologii (osobna grupa limitowa, brak dopłaty pacjenta ponad limit), zapewnia taki sam koszt dla płatnika publicznego wnioskowanej technologii i komparatorów wśród wszystkich ww. grup chorych (założenie o traktowaniu pacjentów z ww. grup jako pacjentów z nowotworami przy ocenie kosztu terapii nie ma wpływu na wyniki analizy).

Odsetek wykorzystania analizowanych leków wśród pacjentów w wieku 75 lat i starszych określono na podstawie danych dla leku Sevredol® z 2020 roku.

Tabela 4. Odsetek wykorzystania leku wśród chorych w wieku 75+ lat.

	Liczba opakowań w 2020 roku [48]
Wszyscy pacjenci	66 550,25
Pacjenci w wieku <1 roku	0
Pacjenci w wieku 1 - 6 lat	2
Pacjenci w wieku 7-17 lat	26
Pacjenci w wieku 81+	5 288,50*
Pacjenci w wieku 61-80	39 817,08**
Pozostali pacjenci	21 416,67

* wszyscy pacjenci zakwalifikowani do grona 75+

** 1/4 pacjentów zakwalifikowana do grona 75+

Ustalono, że w 2020 roku około 22,9% pacjentów stosujących lek Sevredol® było w wieku co najmniej 75 lat. Wartość tą uwzględniono w analizie wrażliwości przy ocenie konsekwencji wpisania wnioskowanej technologii do części D Wykazu.

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] uznano, że dostępne dowody naukowe świadczą o takiej samej skuteczności i podobnym bezpieczeństwie porównywanych postaci farmaceutycznych preparatów morfiny. Tym samym w ramach analizy zestawiono koszty stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów opartą na stosowaniu dawek zapewniających takie same efekty morfiny podawanej doustnie i morfiny pod postacią do wstrzyknięć. Ustalono, że wnioskowana technologia oraz lek Sevredol® stosowane są w takich samych dawkach terapeutycznych i zapewniają podobne efekty przeciwbólowe (dawkowanie 1:1), natomiast stosunek dawek leku Morphini sulfas WZF® podawanego pozajelitowo i doustnych morfin mieści się w zakresie od 1:3 do 1:2 (w analizie podstawowej uwzględniono: 1:2,5) [70], [71].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

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

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

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

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

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 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 (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich. Brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów przemawia za tym, że nie będą występować różnice w kosztach pośrednich pomiędzy interwencjami.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie komparatorów (por. rozdział 2.4.).

W ramach niniejszego opracowania pominięto różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji postępowania. Horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji różnic w kosztach i efektach stosowania porównywanych interwencji.

Mając na uwadze oczekiwany brak różnic w skuteczności klinicznej, horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmował oczekiwany okres stosowania porównywanych interwencji – okres generowania kosztów stosowanych leków dla płatnika publicznego. Mając na uwadze brak informacji na temat średniej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce, w analizie uwzględniono jednostkę czasu leczenia – jeden rok (365,25 dnia).

Powyższe podejście zgodne jest z Wytycznymi Ocen Technologii Medycznych (*„W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.”*) [1].

W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w zakresie od 1 miesiąca do 5 lat (5x365,25 dnia).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania pominięto różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami (por. rozdział 2.4.). Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów stosowania porównywanych leków. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów uwzględniającą wyłącznie zidentyfikowane kategorie kosztu różniące porównywane interwencje.

Na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano badań klinicznych potwierdzających przewagę wnioskowanej technologii. Na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. Tym samym przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3], tj. zidentyfikowano technologię o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR będący ilorazem kosztu w grupie i lat życia skorygowanych o jakość, tj. QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie punkty końcowe analizy podstawowej (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CMA” i „SA_CMA_plot”, oraz w Aneksie).

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.

ACUR skalkulowano przy uwzględnieniu jedynych zidentyfikowanych źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z bólem, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (por. rozdział 12.1.):

- średniego wyniku EQ-5D VAS wśród pacjentów z przewlekłym bólem z Kanady (VAS = $51,3 \pm 20,0$) [66] oraz
- średniej wagi użyteczności (indeks EQ-5D) wśród pacjentów stosujących silne opioidy (tapentadol, oksykodon) w leczeniu przewlekłego bólu w ramach randomizowanego badania klinicznego III fazy (waga użyteczności wśród pacjentów kontynuujących leczenie wynosząca: $0,695 \pm 0,016$ bez zdarzeń niepożądanych oraz $0,583 \pm 0,007$ z łagodnymi do umiarkowanymi zdarzeniami niepożądanymi [73], [74]).

W opracowaniu uwzględniono średnią wagę użyteczności wśród pacjentów kontynuujących leczenie (0,64; średnia z 0,695 i 0,583). Na uwagę zasługuje, że ze względu na przyjęty brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych, wysokość wagi użyteczności nie ma wpływu na wyniki i wnioski z niniejszej analizy.

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

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

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

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

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 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 badań oraz mieściły się w normach europejskich.

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

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania wnioskowanego produktu leczniczego Oramorph® z kosztem stosowania: leku Sevredol® i Morphini sulfas WZF®.

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

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu różniącego porównywane schematy leczenia i związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach klinicznych oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków aktualnie refundowanych zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2023 roku [37].

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

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

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

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

Zidentyfikowano jedną kategorię kosztu istotnego z perspektywy płatnika publicznego – finansowanie wnioskowanej technologii i komparatorów.

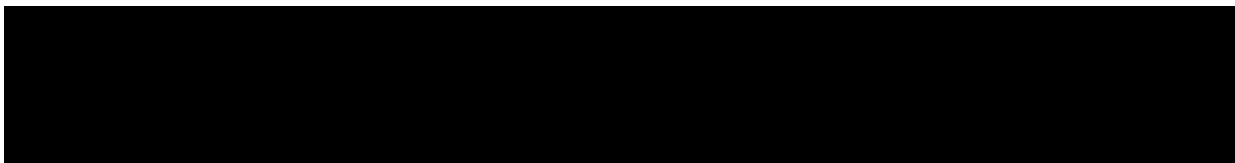
Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano wyłącznie jedną kategorię kosztu różniącego – koszt dopłaty do leków ambulatoryjnych.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Oramorph® w ramach części A1 Wykazu. W analizie podstawowej uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (por. rozdział 2.1). Wspólną grupę limitową z lekiem Sevredol® testowano w analizie wrażliwości.



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



3.6.2.2. KOSZT KOMPARATORÓW

Koszt komparatorów określono przy uwzględnieniu: kosztu leków wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37], liczby zrefundowanych opakowań leków w 2022 roku [109] oraz informacji na temat odsetka pacjentów z nowotworami (85,1%; por. rozdział 2.3.).

Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „Dane”. Obliczony koszt jednostkowy (1 mg) uwzględnionych komparatorów przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Koszt jednostkowy komparatorów.

Lek	Wskazanie	Koszt 1 mg - NFZ			Koszt 1 mg, wspólna		
		Średni	Minimalny	Maksymalny	Średni	Minimalny	Maksymalny
Morphini sulfas WZF®	nowotwory	0,1241 PLN	0,1241 PLN	0,1241 PLN	0,1339 PLN	0,1241 PLN	0,1894 PLN
	pozostałe	0,1057 PLN	0,0921 PLN	0,1081 PLN	0,1339 PLN	0,1241 PLN	0,1894 PLN
Sevredol®	nowotwory	0,0578 PLN	0,0578 PLN	0,0578 PLN	0,0578 PLN	0,0578 PLN	0,0578 PLN
	pozostałe	0,0551 PLN	0,0551 PLN	0,0551 PLN	0,0578 PLN	0,0578 PLN	0,0578 PLN

3.7. DYSKONTOWANIE

W analizie, w przypadku horyzontu czasowego dłuższego od roku, uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów [1].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wartość parametrów
DSA 00	Analiza podstawowa		-
DSA 01	Grupa limitowa:	Nowa grupa limitowa	-
DSA 02		Istniejąca grupa limitowa (149.3) - Sevredol® wyznacza limit	-
DSA 03		Istniejąca grupa limitowa (149.3) - Oramorph® wyznacza limit	-
DSA 04		Kategoria odpłatności	Odpłatność 30% (zgodnie z art. 14 ustawy [30])
DSA 05	w pozostałych wskazaniach	Odpłatność ryczałtowa	-
DSA 06	Oramorph®: Obecny na liście D (75+)		-
DSA 07	Oramorph®: Brak na liście D (75+)		-
DSA 08	Koszt komparatorów: min. - maks.	Średni koszt jedn. komparatorów w 2022 roku	-
DSA 09		Minimalny koszt jednostkowy komparatorów	-
DSA 10		Maksymalny koszt jednostkowy komparatorów	-
DSA 11	Odsetek pacjentów z nowotworami w populacji: 0 - 100%	100% (tylko pacjenci z nowotworami)	-
DSA 12		0% (brak pacjentów z nowotworami)	-
DSA 13	Dawkowanie	DDD	Oramorph: 100,0 mg; Sevredol: 100,0 mg; Morphini sulfas WZF: 30,0 mg
DSA 14		ChPL: 1 rok - 5 lat	Oramorph: 30,0 mg; Sevredol: Nie dotyczy; Morphini sulfas WZF: 18,0 mg
DSA 15		ChPL: 6 - 12 lat	Oramorph: 60,0 mg; Sevredol: 60,0 mg; Morphini sulfas WZF: 36,0 mg
DSA 16		ChPL: 13 - 16 lat	Oramorph: 120,0 mg; Sevredol: 120,0 mg; Morphini sulfas WZF: 54,0 mg
DSA 17		ChPL: 17+ lat	Oramorph: 120,0 mg; Sevredol: 120,0 mg; Morphini sulfas WZF: 90,0 mg

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wartość parametrów	
DSA 18	Praktyka kliniczna		Oramorph: 103,0 mg; Sevredol: 103,0 mg; Morphini sulfas WZF: 42,9 mg	
DSA 19	Dawki równoważne morfiny O vs P: 2:1 do 3:1	2:1	Morphini sulfas WZF: 51,5 mg	
DSA 20		3:1	Morphini sulfas WZF: 34,3 mg	
DSA 21	Dawkowanie z badań klinicznych i dawki równoważne w mg [71], [72]		Oramorph: 45,0 mg; Sevredol: 45,0 mg; Morphini sulfas WZF: 18,8 mg	
DSA 22			[76]	Oramorph: 30,0 mg; Sevredol: 30,0 mg; Morphini sulfas WZF: 12,5 mg
DSA 23			[77]	Oramorph: 120,0 mg; Sevredol: 120,0 mg; Morphini sulfas WZF: 50,0 mg
DSA 24			[91]	Oramorph: 220,0 mg; Sevredol: 220,0 mg; Morphini sulfas WZF: 91,7 mg
DSA 25			[92], [93]	Oramorph: 70,0 mg; Sevredol: 70,0 mg; Morphini sulfas WZF: 29,2 mg
DSA 26			[94]	Oramorph: 61,0 mg; Sevredol: 61,0 mg; Morphini sulfas WZF: 25,4 mg
DSA 27			[95]	Oramorph: 120,0 mg; Sevredol: 120,0 mg; Morphini sulfas WZF: 50,0 mg
DSA 28			[96]	Oramorph: 120,0 mg; Sevredol: 120,0 mg; Morphini sulfas WZF: 50,0 mg
DSA 29			[97]	Oramorph: 200,0 mg; Sevredol: 200,0 mg; Morphini sulfas WZF: 83,3 mg
DSA 30			[98]	Oramorph: 219,0 mg; Sevredol: 219,0 mg; Morphini sulfas WZF: 91,3 mg
DSA 31			[99]	Oramorph: 45,0 mg; Sevredol: 45,0 mg; Morphini sulfas WZF: 18,8 mg
DSA 32			[100]	Oramorph: 45,0 mg; Sevredol: 45,0 mg; Morphini sulfas WZF: 18,8 mg
DSA 33			[101]	Oramorph: 90,0 mg; Sevredol: 90,0 mg;
				[102]

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wartość parametrów
			Morphini sulfas WZF: 37,5 mg
DSA 34		[103]	Oramorph: 90,0 mg; Sevredol: 90,0 mg; Morphini sulfas WZF: 37,5 mg
DSA 35		[104]	Oramorph: 40,0 mg; Sevredol: 40,0 mg; Morphini sulfas WZF: 16,7 mg
DSA 36	Horyzont czasowy: mies. - 5 lat	1 miesiąc	-
DSA 37		5 lat	-
DSA 38	Stopy dyskontowe = 0%		-

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum (w tym również: $\pm 100\%$ wartości podstawowej) w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Każdy parametr modelu obliczeniowego poddano testowaniu w analizie wrażliwości. W przypadku dostępności kilku źródeł informacji na temat danego parametru, zakres zmienności takiego parametru oceniono na poziomie zmienności średnich wartości w całej populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. W takich sytuacjach odstępowano od oceny rozrzutu wartości tego parametru w obrębie danej populacji.

Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości [1].

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Tabela 8. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło																		
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	5% i 3,5% jeżeli horyzont dłuższy niż 1 rok			Wytyczne AOTMIT [1]																		
Horyzont czasowy	1 rok (365,25 dnia)			Założenia, [1]																		
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii i sposób refundacji	[REDACTED] nowa grupa limitowa, bezpłatny (nowotwory) i 30% odpłatność, brak leku na liście D			Wnioskodawca, założenia, zapisy ustawy o refundacji [30]																		
Koszt jednostkowy (1 mg) komparatorów	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Wskazania</th> <th>Koszt, NFZ</th> <th>Koszt, wspólna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Sevredol®</td> <td>Nowotwory złośliwe</td> <td>0,0578 PLN</td> <td>0,0578 PLN</td> </tr> <tr> <td>Pozostałe wskazania</td> <td>0,0551 PLN</td> <td>0,0578 PLN</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Morphini sulfas WZF®</td> <td>Nowotwory złośliwe</td> <td>0,1241 PLN</td> <td>0,1339 PLN</td> </tr> <tr> <td>Pozostałe wskazania</td> <td>0,1057 PLN</td> <td>0,1339 PLN</td> </tr> </tbody> </table>				Wskazania	Koszt, NFZ	Koszt, wspólna	Sevredol®	Nowotwory złośliwe	0,0578 PLN	0,0578 PLN	Pozostałe wskazania	0,0551 PLN	0,0578 PLN	Morphini sulfas WZF®	Nowotwory złośliwe	0,1241 PLN	0,1339 PLN	Pozostałe wskazania	0,1057 PLN	0,1339 PLN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37] i liczba zrefundowanych opakowań w 2022 roku [109]
		Wskazania	Koszt, NFZ	Koszt, wspólna																		
	Sevredol®	Nowotwory złośliwe	0,0578 PLN	0,0578 PLN																		
		Pozostałe wskazania	0,0551 PLN	0,0578 PLN																		
	Morphini sulfas WZF®	Nowotwory złośliwe	0,1241 PLN	0,1339 PLN																		
Pozostałe wskazania		0,1057 PLN	0,1339 PLN																			
Koszt pacjenta = koszt wspólna – koszt NFZ																						
Odsetek stosowania leku wśród pacjentów z nowotworami	85,1%			Dane dla Sevredol® z 2022 roku [108]; potwierdzono danymi [81], [83], [85]																		
Odsetek chorych w wieku 75+ lat	22,9%			na podstawie danych refundacyjnych Sevredol® z 2020 roku [48]																		
Dawkowanie	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Oramorph®</th> <th>Sevredol®</th> <th>Morphini sulfas WZF®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>103,0 mg</td> <td>103,0 mg</td> <td>42,9 mg</td> </tr> </tbody> </table>			Oramorph®	Sevredol®	Morphini sulfas WZF®	103,0 mg	103,0 mg	42,9 mg	[43], [70], [71]												
Oramorph®	Sevredol®	Morphini sulfas WZF®																				
103,0 mg	103,0 mg	42,9 mg																				
Waga użyteczności	0,64			[73], [74], założenie																		

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

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

4.1.1. ZESTAWIENIE KONSEKWENCJI ZDROWOTNYCH

Niniejsza analiza została oparta na wynikach Analizy klinicznej [41] i uwzględniała analizę minimalizacji kosztów z kalkulacją liczby lat życia skorygowanych o jakość w okresie stosowania porównywanych interwencji (por. rozdział 4.1.2.). Uwzględniona technika analityczna zakłada takie same efekty porównywanych technologii. Poza punktami specyficznymi dla rozważanej techniki analitycznej przedstawiono poniżej również zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych określonych w ramach Analizy klinicznej [41].

Tabela 9. Zestawienie wyników dostępnych badań klinicznych [41] oraz wyników zdrowotnych modelowania (por. rozdział 4.1.2.).

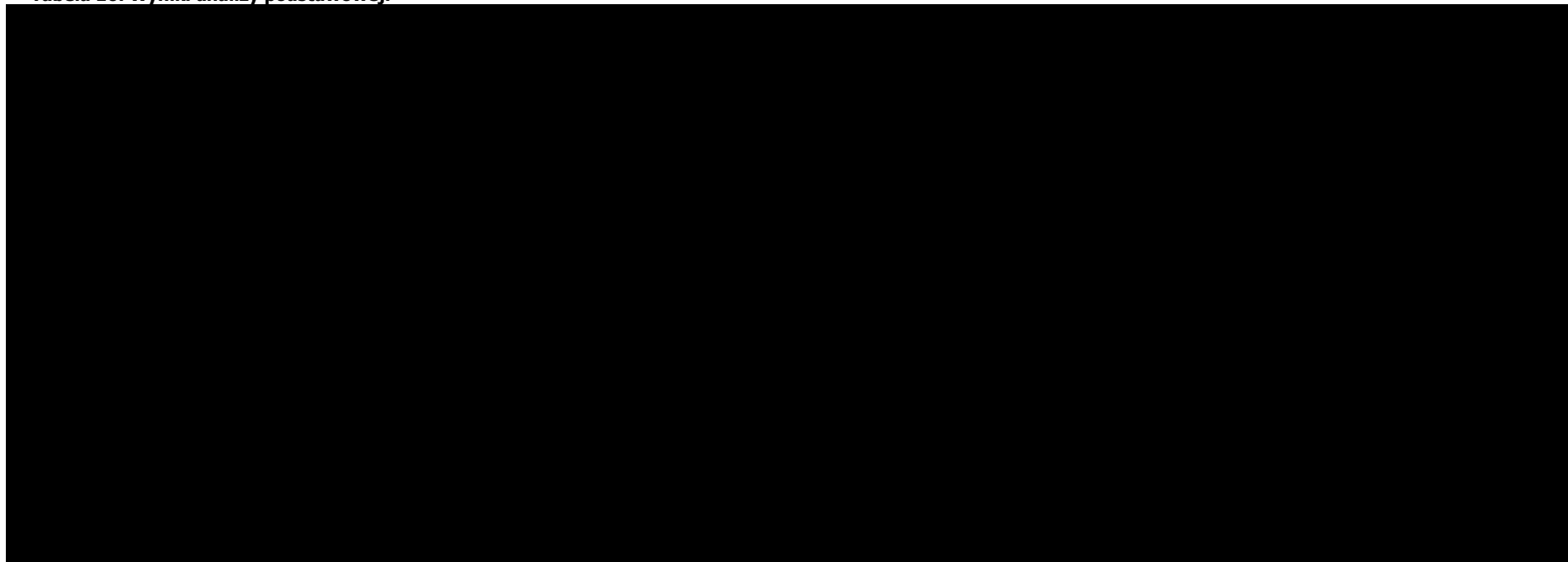
	Oramorph®	Sevredol®	Morphini sulfas WZF®
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w horyzoncie 1 roku (por. rozdział 4.1.2.)	0,64	0,64	0,64
Badanie Atrux-Tallau i wsp. 2022 [41]: Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu	0,75 godziny (zakres: 0,5–6,0)	0,75 godziny (zakres: 0,5–3,0)	Brak danych
Badanie Atrux-Tallau i wsp. 2022 [41]: Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych	38%	23%	Brak danych

Szczegółowe informacje na temat tych wyników zaprezentowano w Analizie klinicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [41].

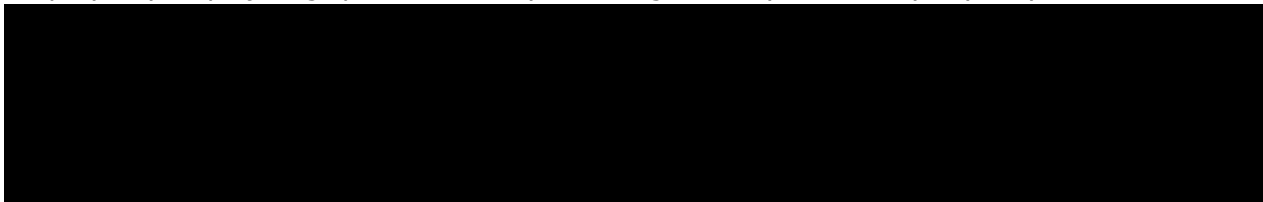
4.1.2. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania produktu leczniczego Oramorph® w odniesieniu do komparatorów w horyzoncie czasowym 1 roku, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej.

A large black rectangular area that completely redacts the content of the table mentioned in the caption.

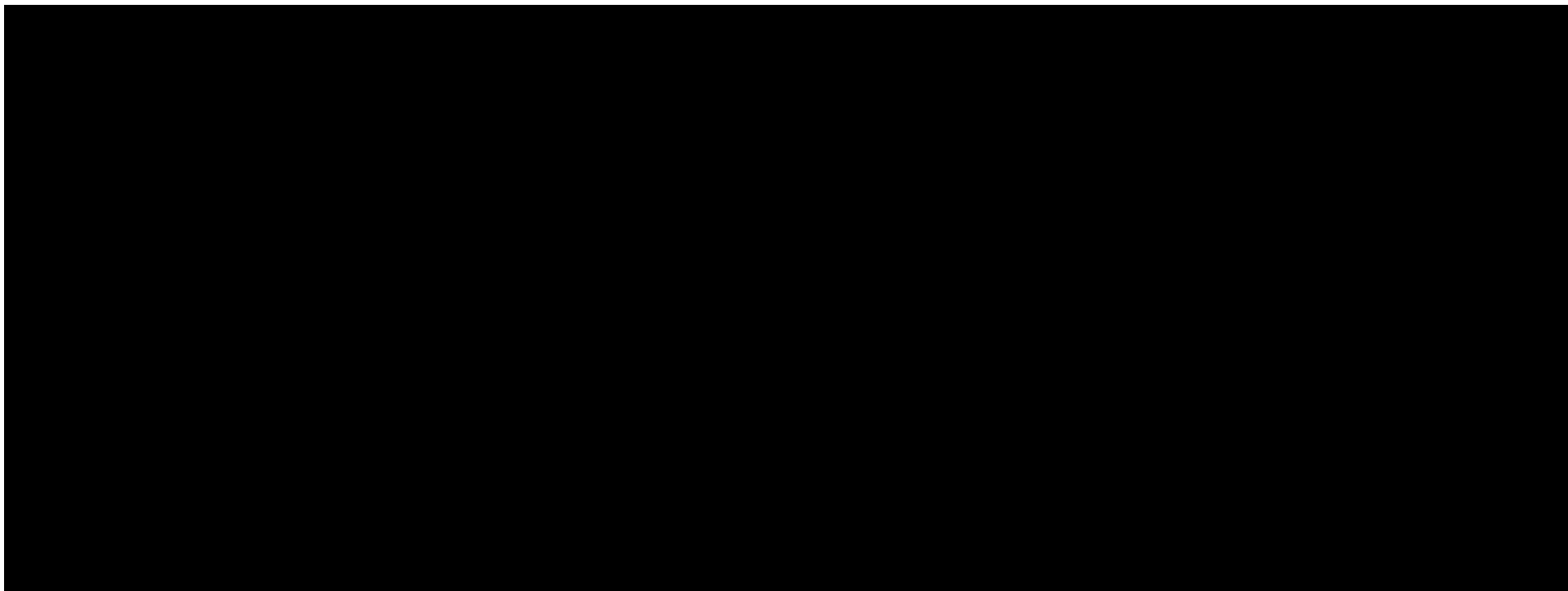
W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że roczne stosowanie wnioskowanej technologii (Oramorph®) przy uwzględnieniu jej wpisania do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych było:

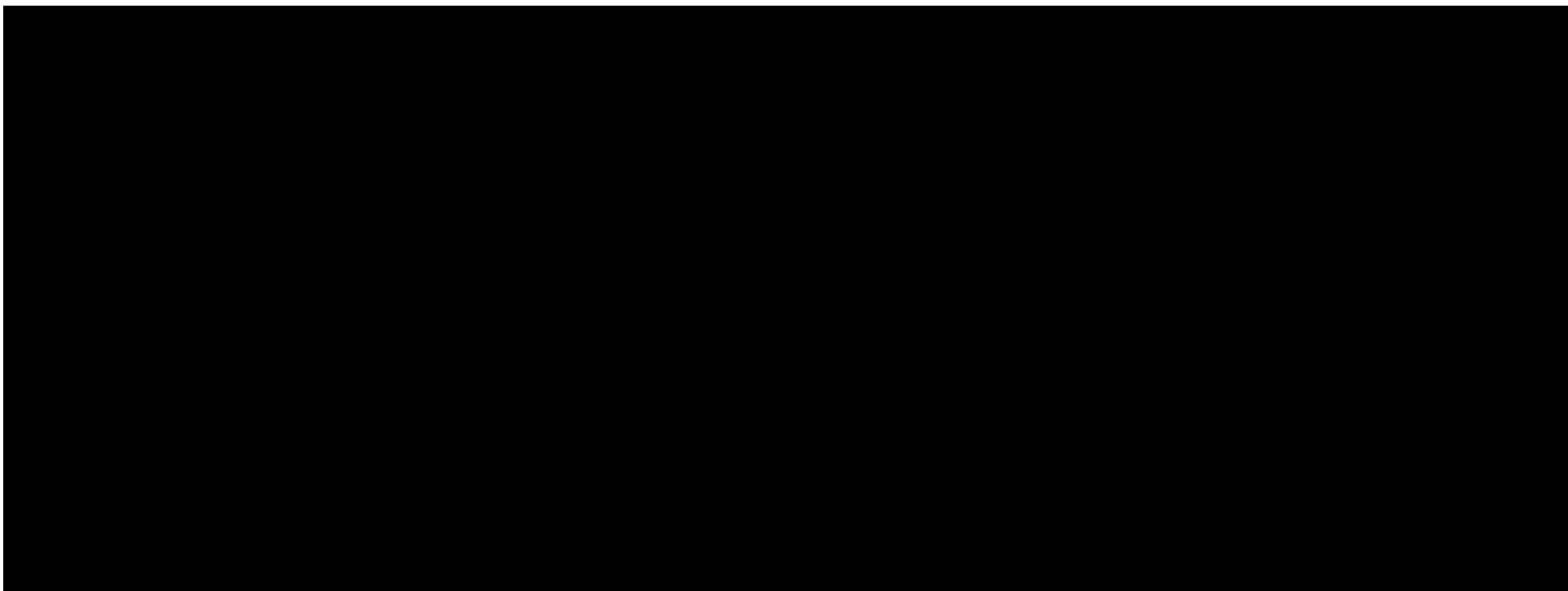


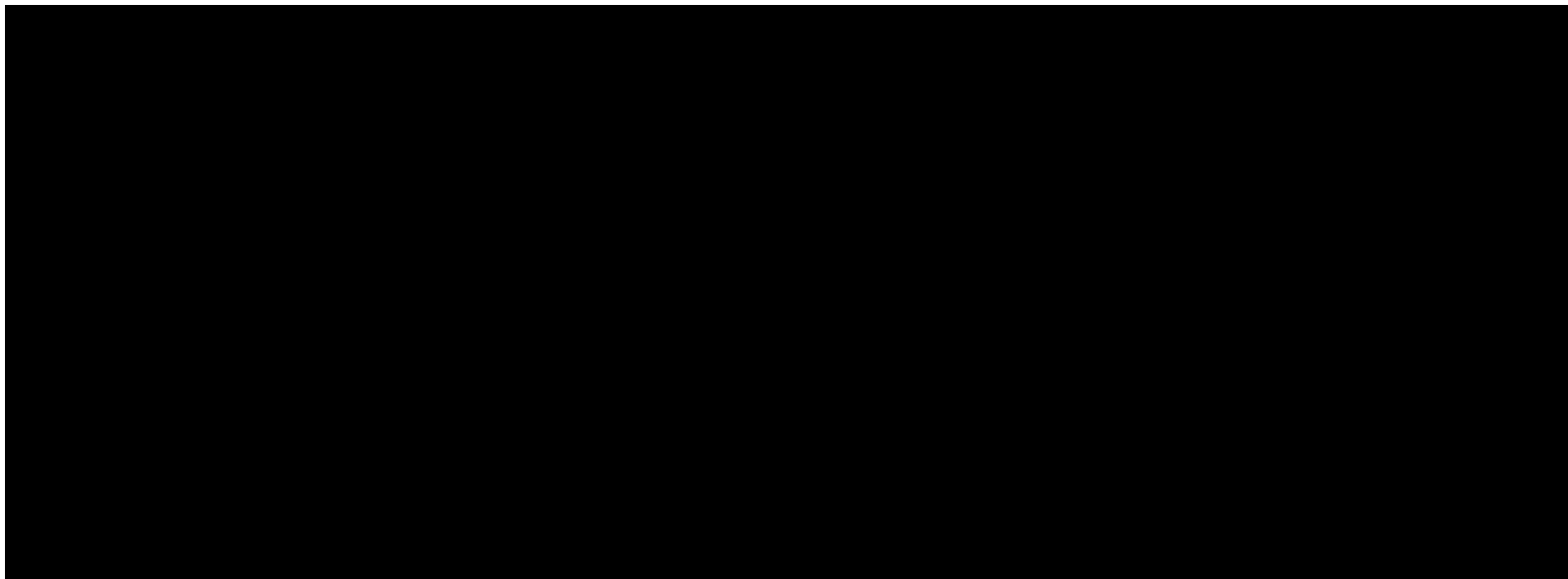
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

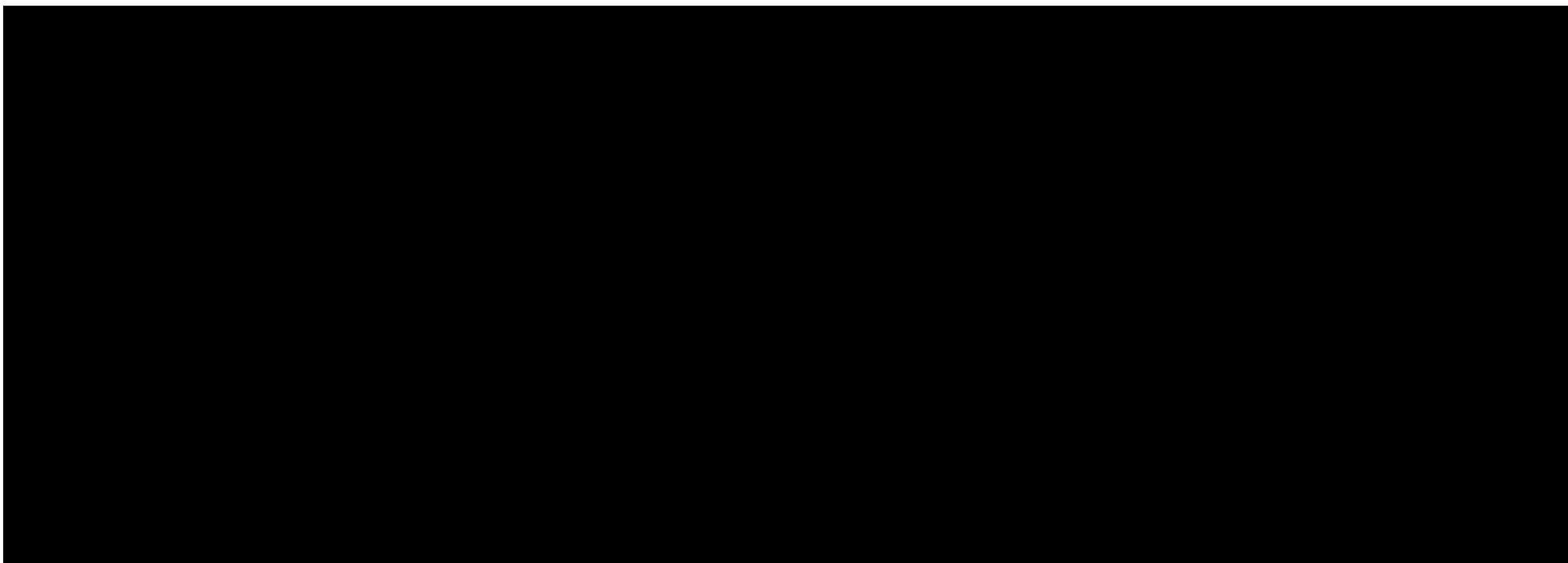
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA_CMA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla różnicy w kosztach pomiędzy interwencjami przedstawiono poniżej. Przerwaną linią oznaczono brak różnicy w kosztach.

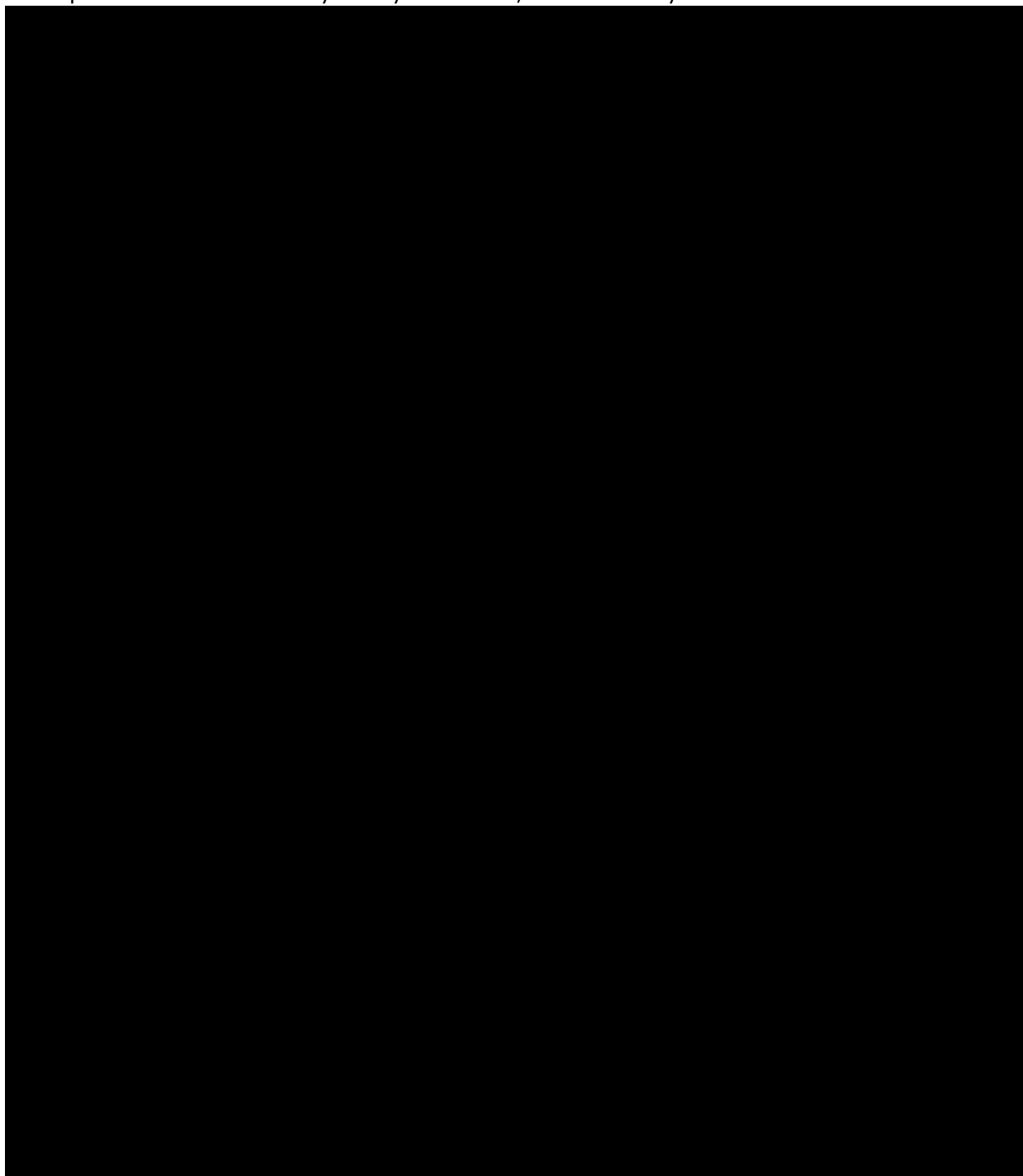








Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Przeprowadzono 38 scenariuszy analizy wrażliwości, w ramach których:



Największy wpływ na wyniki inkrementalne analizy miały założenia dotyczące długości horyzontu czasowego, dawkowania porównywanych opcji terapeutycznych oraz sposobu refundacji wnioskowanej technologii (tylko perspektywa płatnika publicznego).

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

W analizie przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania porównywanych leków. Niemniej jednak nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami [41].

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji, w tym przede wszystkim brak informacji na temat dawkowania porównywanych technologii lekowych w praktyce klinicznej w Polsce.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

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

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych odnoszących się do kropli doustnych siarczanu morfiny.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oramorph® stosowanego w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruczowej dystrofii współczulnej) lub typu II (kauzalgii). Analizę przeprowadzono względem stosowania opcjonalnych technologii refundowanych dostępnych pacjentom z analizowanej populacji, które z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

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

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii było droższe od stosowania komparatorów. Niemniej jednak refundacja wnioskowanej technologii, tak ważna z punktu widzenia klinicznego, etycznego i społecznego, zapewni łatwiejszy dostęp do doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i zmniejszy obciążenie finansowe tych pacjentów, u których w chwili obecnej konieczne jest stosowanie leku Oramorph®, nawet przy braku wsparcia publicznego. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Oramorph® będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych pacjentów oraz lekarzy prowadzących ich terapię, którzy muszą wystawiać pełnopłatne recepty na doustną morfinę o natychmiastowym uwalnianiu. Aspekt ten ma szczególne znaczenie ze względu na niedawne problemy wynikające z ograniczonej dostępności leku Sevredol® (spadek liczby zrefundowanych opakowań tego leku aż o 62% w IV kwartale 2022 względem tego samego okresu roku poprzedniego [55], [75], [83], [85], [106], [109]).

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszego opracowania wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Oramorph® (krople doustne siarczany morfiny o natychmiastowym uwalnianiu) w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych będzie droższe od komparatorów z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych. Niemniej jednak refundacja wnioskowanej technologii, tak ważna z punktu widzenia klinicznego, etycznego i społecznego, zapewni łatwiejszy dostęp do doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i zmniejszy obciążenie finansowe tych pacjentów, u których w chwili obecnej konieczne jest stosowanie leku Oramorph®, nawet przy braku wsparcia publicznego. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Oramorph® będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych pacjentów oraz

lekarzy prowadzących ich terapię, którzy muszą wystawiać pełnopłatne recepty na doustną morfinę o natychmiastowym uwalnianiu. Aspekt ten ma szczególne znaczenie ze względu na niedawne problemy wynikające z ograniczonej dostępności leku Sevredol® [55], [67], [75], [83], [85], [106], [109]).

Stosowanie produktu leczniczego Oramorph® w postaci doustnego roztworu w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów jest możliwe ze względu na elastyczność dawkowania przez dozowanie małych dawek morfiny w sposób dokładny i powtarzalny.

Ponadto, doustna postać morfiny pozwala na szybsze wchłanianie z przewodu pokarmowego niż tabletki powlekane a stężenie maksymalne w osoczu osiągnęte w czasie 1 godziny od podania zapewnia szybki i silny efekt przeciwbólowy.

Niewątpliwie zaletą stosowania produktu leczniczego Oramorph® jest możliwość podania kropli doustnych we wszystkich sytuacjach klinicznych, obejmujących nagłe wypadki, pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi, pacjentów u których występuje problem z połykaniem, muszą korzystać z sondy lub poddanych żywieniu dojelitowemu przez przezskórną endoskopową gastrostomię, pacjentów z lękiem przed iniekcją czy z jakościowym zaburzeniem świadomości, co może wiązać się z ryzykiem nieprawidłowego przyjmowania stałych, doustnych postaci leku, pacjentów od 1. roku życia oraz osoby starsze i osłabione. Ponadto, doustna postać morfiny pozwala na szybsze wchłanianie z przewodu pokarmowego niż tabletki powlekane a stężenie maksymalne w osoczu osiągnęte w czasie 1 godziny od podania, co zapewnia szybki efekt przeciwbólowy. Stosowanie produktu leczniczego Oramorph® w zależności od indywidualnych potrzeb pacjentów jest możliwe ze względu na elastyczność dawkowania na co pozwala postać doustnego roztworu, umożliwiającą dozowanie małych dawek morfiny w sposób dokładny i powtarzalny.

Zalety płynnych postaci morfiny w terapii bólu:

- szybszy efekt terapeutyczny ze względu na brak uwalniania ze stałej postaci leku - pierwszym etapem losu leku w ustroju jest wchłanianie;
- krótszy okres latencji efektu analgetycznego co przekłada się na mniejsze ryzyko konieczności stosowania ponadterapeutycznych dawek analgetyków opioidowych;
- możliwość zastosowania w grupach pacjentów, w których stała postać leku jest nieoptymalnym wyborem z uwagi na specyfikę pacjenta oraz schorzenia współtowarzyszące.

Produkty lecznicze zawierające siarczan morfiny o niezmodyfikowanym (natychmiastowym) uwalnianiu (produkt leczniczy Oramorph®, który wymaga podawania co 4-6 godziny), są zazwyczaj stosowane w następujących sytuacjach klinicznych:

- na początkowym etapie leczenia bólu, w celu ustalenia/dostosowania indywidualnego zapotrzebowania pacjenta na dobową dawkę morfiny; dzięki ustaleniu zapotrzebowania na dobową dawkę morfiny dzięki miareczkowaniu dawki terapeutycznej pacjent może zostać przestawiony na stosowanie preparatów morfiny o zmodyfikowanym (przedłużonym) uwalnianiu, które wymagają rzadszego podawania w ciągu doby;
- jako element terapii w terminalnym okresie choroby nowotworowej;
- jako lek ratunkowy, w celu szybkiego opanowania nagłego bólu, w tym mogącego wystąpić podczas stosowania innych leków przeciwbólowych czy morfiny o przedłużonym uwalnianiu;
- jako element pozabiegowej terapii, gdy optymalnym wyborem podania leku przeciwbólowego jest droga doustna a natężenie bólu ma charakter deeskalacyjny.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: marzec 2023).
- [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 zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [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: maj 2022).
- [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] Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Accessibility of opioid analgesics and barriers to optimal chronic pain treatment in Poland in 2000-2015. *Support Care Cancer*. 2017;25(3):775-781. doi:10.1007/s00520-016-3460-3.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: marzec 2023).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: marzec 2023).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 2023 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2023 roku.
- [42] Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, Erthal J, Berterame S, Corli O. Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990-2016. *Eur J Pain*. 2019;23(4):697-707. doi:10.1002/ejp.1337
- [43] Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain*. 2014;18(9):1343-1351. doi:10.1002/j.1532-2149.2014.496.x.
- [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: marzec 2023).
- [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] GUS. Trwanie życia w 2021 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-zdrowiu-w-2021-r-,5,2.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Jani M, Birlie Yimer B, Sheppard T, Lunt M, Dixon WG. Time trends and prescribing patterns of opioid drugs in UK primary care patients with non-cancer pain: A retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(10):e1003270. Published 2020 Oct 15. doi:10.1371/journal.pmed.1003270.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: marzec 2023).
-

- [55] Uchwała nr 37/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-372021iv,6586.html>.
- [56] Charakterystyki produktów leczniczych zawierających morfinę. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Oramorph®. Materiał uzyskany od Zamawiającego
- [58] Rozporządzenie w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz minimalnej stawki godzinowej w w 2023 r. <https://www.gov.pl/web/premier/rozporzadzenie-w-sprawie-wysokosci-minimalnego-wynagrodzenia-za-prace-oraz-wysokosci-minimalnej-stawki-godzinowej-w-2023-r>.
- [59] Engi Z, Benkő R, Soós G, et al. Trends in opioid utilization in Hungary, 2006-2020: A nationwide retrospective study with multiple metrics. *Eur J Pain*. 2022;26(9):1896-1909. doi:10.1002/ejp.2011
- [60] Keto J, Heiskanen T, Hamunen K, Kalliomäki ML, Linna M. Opioid trends in Finland: a register-based nationwide follow-up study. *Sci Rep*. 2022;12(1):7261. Published 2022 May 4. doi:10.1038/s41598-022-10788-7.
- [61] Muller AE, Clausen T, Sjøgren P, Odsbu I, Skurtveit S. Prescribed opioid analgesic use developments in three Nordic countries, 2006-2017. *Scand J Pain*. 2019;19(2):345-353. doi:10.1515/sjpain-2018-0307
- [62] Jarlbaek L. Opioid prescribing habits differ between Denmark, Sweden and Norway - and they change over time. *Scand J Pain*. 2019;19(3):491-499. doi:10.1515/sjpain-2018-0342
- [63] Ruscitto A, Smith BH, Guthrie B. Changes in opioid and other analgesic use 1995-2010: repeated cross-sectional analysis of dispensed prescribing for a large geographical population in Scotland. *Eur J Pain*. 2015;19(1):59-66. doi:10.1002/ejp.520
- [64] Marschall U, L'hoest H, Radbruch L, Häuser W. Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany [published correction appears in *Eur J Pain*. 2017 Nov;21(10):1774]. *Eur J Pain*. 2016;20(5):767-776. doi:10.1002/ejp.802
- [65] Häuser W, Buchser E, Finn DP, et al. Is Europe also facing an opioid crisis?-A survey of European Pain Federation chapters. *Eur J Pain*. 2021;25(8):1760-1769. doi:10.1002/ejp.1786
- [66] McIntyre A, Mehta S, Vanderlaan D, Sequeira K, Loh E, Teasell R. The Relationship between Higher Chronic Opioid Therapy Dose and Specific Personality Traits in Individuals with Chronic Pain. *Pain Res Manag*. 2021;2021:9946067. Published 2021 Jun 28. doi:10.1155/2021/9946067
- [67] Raport refundacyjny z dnia 02-02-2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html>
- [68] Gupta S, Atcheson R. Opioid and chronic non-cancer pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29(1):6-12. doi:10.4103/0970-9185.105784.
- [69] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [70] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [71] Opioid conversion Ratios. February 2021 https://www.safercare.vic.gov.au/sites/default/files/2021-02/GUIDANCE_Opioid%20Conversion%20FINAL_0.pdf
- [72] <https://www.gloshospitals.nhs.uk/gps/treatment-guidelines/opioid-equivalence-chart/>
- [73] Sullivan W, Hirst M, Beard S, et al. Economic evaluation in chronic pain: a systematic review and de novo flexible economic model. *Eur J Health Econ*. 2016;17(6):755-770. doi:10.1007/s10198-015-0720-y
- [74] Ikenberg R, Hertel N, Moore RA, et al. Cost-effectiveness of tapentadol prolonged release compared with oxycodone controlled release in the UK in patients with severe non-malignant chronic pain who failed 1st line treatment with morphine [published correction appears in *J Med Econ*. 2012;15(6):1216]. *J Med Econ*. 2012;15(4):724-736. doi:10.3111/13696998.2012.670174
- [75] Uchwała nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html>
- [76] Kronborg-White S, Andersen CU, Kohberg C, Hilberg O, Bendstrup E. Palliation of chronic breathlessness with morphine in patients with fibrotic interstitial lung disease - a randomised placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2020 Jul 23;21(1):195
- [77] Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2011 Sep;13(9):1006-12
- [78] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [79] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [80] 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.
- [81] Uchwała Nr 5/2021/III 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. www.nfz.gov.pl.

- [82] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Komunikat NFZ z 11 marca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowedane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-xii-2021>.
- [85] Uchwała Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
- [86] Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>.
- [87] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [88] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [89] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [90] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [91] Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH, Mount BM. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer*. 1989 Jun 1;63(11 Suppl):2275-83.
- [92] Goughnour BR, Arkinstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer*. 1989 Jun 1;63(11 Suppl):2294-7
- [93] Arkinstall WW, Goughnour BR, White JA, Stewart JH. Control of severe pain with sustained-release morphine tablets v. oral morphine solution. *CMAJ*. 1989 Mar 15;140(6):653-7, 661
- [94] Ventafridda V, Saita L, Barletta L, Sbanotto A, De Conno F. Clinical observations on controlled-release morphine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1989 Sep;4(3):124-9
- [95] Panich A, Charnvej L. Comparison of morphine slow-release tablet (MST) and morphine sulphate solution (MSS) in the treatment of cancer pain. *J Med Assoc Thai*. 1993 Dec;76(12):672-6
- [96] Finn JW, Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Krebs LU, Shepard KV. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *J Clin Oncol*. 1993 May;11(5):967-72
- [97] Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Shepard KV, Michaud M, Zanes R. A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *Am J Clin Oncol*. 1992 Jun;15(3):268-72
- [98] Deschamps M, Band PR, Hislop TG i wsp. The evaluation of analgesic effects in cancer patients as exemplified by a double-blind, crossover study of immediate-release versus controlled-release morphine. *J Pain Symptom Manage*. 1992 Oct;7(7):384-92
- [99] Faura CC, Moore RA, Horga JF, Hand CW, McQuay HJ. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effect in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1996 Feb;11(2):95-102
- [100] De Conno F, Ripamonti C et al. The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during "titration phase" in patient with cancer pain; *Palliative Medicine* 2008; 22:214-221
- [101] Gatti A, Reale C, Occhioni R et al. Terapia standard con oppiacei nella gestione del dolore cronico. *Lo studio ORTIBER*. *Clin Drug Invest* 2009; 29 (Suppl. 1):17-23
- [102] Lo Presti C, Roscetti A, Muriess D, Mammucari M. Time to pain relief after immediate-release morphine in episodic pain: the TIME study. *Clin Drug Investig*. 2010;30 Suppl 2:49-55
- [103] Gatti A, Reale C, Luzi M, Canneti A, Mediati RD, Vellucci R, Mammucari M, Sabato AF. Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. *Clin Drug Investig*. 2010;30 Suppl 2:39-47
- [104] Christrup LL, Sjøgren P, Jensen NH, Banning AM, Elbaek K, Ersbøll AK. Steady-state kinetics and dynamics of morphine in cancer patients: is sedation related to the absorption rate of morphine? *J Pain Symptom Manage*. 1999 Sep;18(3):164-73. doi: 10.1016/s0885-3924(99)00068-8. PMID: 10517037

-
- [105] Sun Y, Wei H, Yu M, Zheng R, Li J, Fu Y, Zheng Y, Zhang X, Shou F, Zhou J, Yao W, Chen P, Liu D, Jia Y, Fu Y, Wang Y, Zhu J. Rapid titration with oral sustained-release morphine plus subcutaneous morphine in a multi-center, randomized control study of cancer patients with moderate to severe cancer pain. *Jpn J Clin Oncol.* 2022 Nov 3;52(11):1303-1310.
- [106] Uchwały Rady NFZ z dnia 23-12-2022 Nr 25/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-252022iv,6614.html>
- [107] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2023 roku.
- [108] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-82023iv,6627.html>
- [109] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena kategorii odpłatności świadczeniobiorcy wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu pacjentów z: neuralgią popółpaścową przewlekłą, wieloobjawowym miejscowym zespołem bólowym typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub typu II (kauzalgią). Szczegóły w arkuszu „Dane” modelu.	12
Tabela 2. Dobowa dawka porównywanych opcji terapeutycznych.	14
Tabela 3. Odsetek leku Sevredol® wydawanego bezpłatnie pacjentom z analizowanej populacji.	16
Tabela 4. Odsetek wykorzystania leku wśród chorych w wieku 75+ lat.	17
Tabela 5. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Oramorph®.	24
Tabela 6. Koszt jednostkowy komparatorów.	24
Tabela 7. Scenariusze analizy wrażliwości.	25
Tabela 8. Parametry i założenia analizy podstawowej.	28
Tabela 9. Zestawienie wyników dostępnych badań klinicznych [41] oraz wyników zdrowotnych modelowania (por. rozdział 4.1.2.).	29
Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej.	30
Tabela 11. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 23.02.2023).	50
Tabela 12. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	55
Tabela 13. 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 25.02.2023).	56
Tabela 14. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	60
Tabela 15. 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.	63

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram tornado dla porównania z Sevredol®. Perspektywa płatnika publicznego.....	32
Rysunek 2. Diagram tornado dla porównania z Sevredol®. Perspektywa wspólna.....	33
Rysunek 3. Diagram tornado dla porównania z Morphini sulfas WZF®. Perspektywa płatnika publicznego.	34
Rysunek 4. Diagram tornado dla porównania z Morphini sulfas WZF®. Perspektywa wspólna.	35
Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	52
Rysunek 6. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja lub komparator; powód B – odrębny typ badania/punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	59

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z bólem poddawanych leczeniu morfiną – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z bólem leczonym morfiną.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów z bólem poddawanych terapii porównywanymi technologiami.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

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

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w

opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: PH i PK), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%).

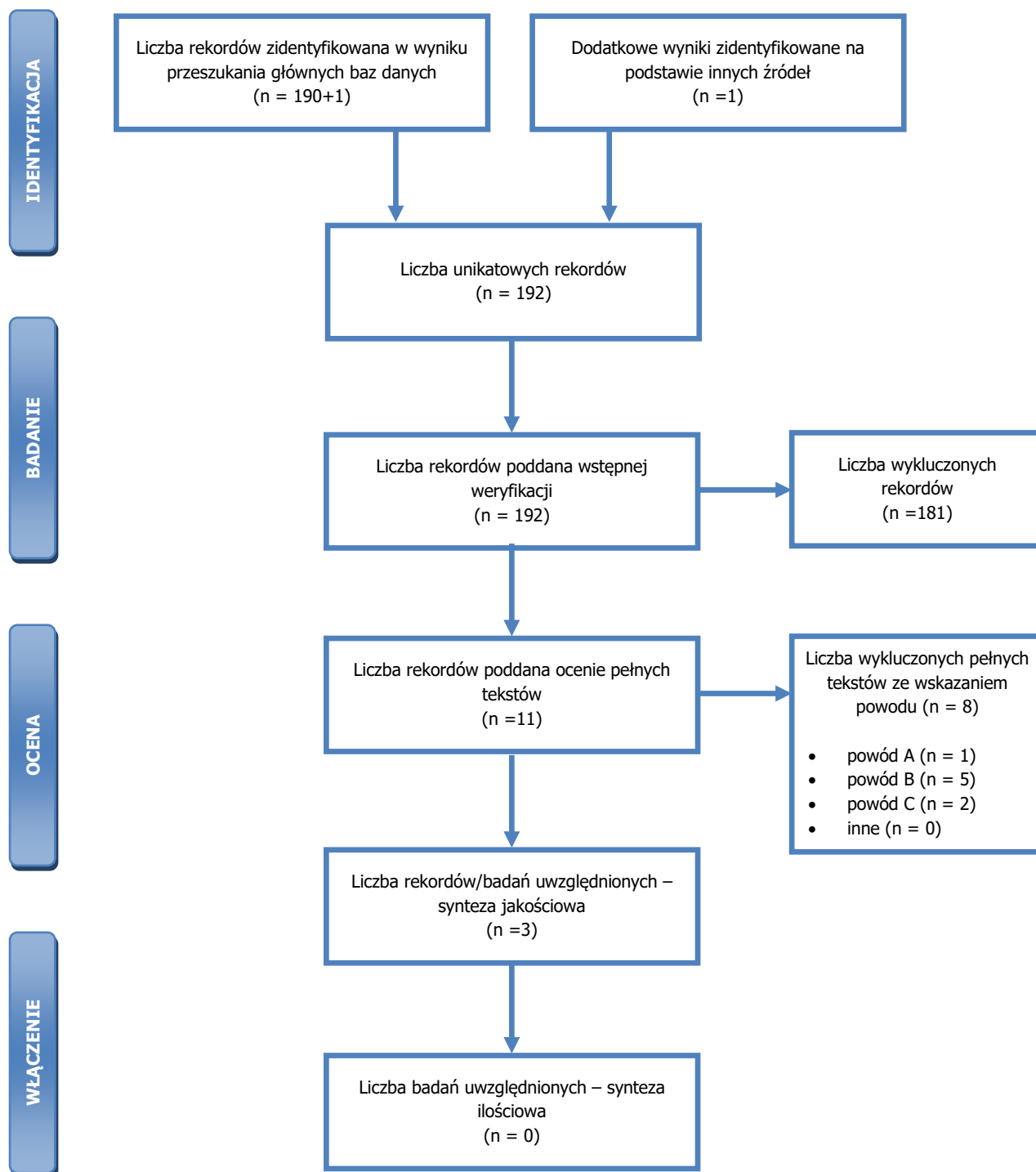
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 11. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 23.02.2023).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE (embase.com)
#1	Populacja PubMed: "Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh] EMBASE: 'pain'/exp OR 'analgesia'/exp	465 524	1 702 671
#2	Interwencja morphine OR morphia OR (morphine sulfate) OR (morphine sulfas) OR Oramorph®	75 701	137 145
#3	Punkty końcowe qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	2 709 596	1 058 222
#4	Metoda pomiaru hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	166 893	13 118
#5	Wynik przeszukania PubMed: #1 AND #2 AND #3 AND #4 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	190	1
Suma rekordów		191	
Liczba unikatowych rekordów:		191	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1; b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*;		1	

Kwerendy		Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE (embase.com)
c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2023, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA			
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:			192
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:			192
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):			11
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:		8
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):		1 DOI: 10.3111/13696998.2015.1116992
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):		5 DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.011, 10.1111/j.1533-2500.2008.00187.x, 10.1097/01.ta.0000179452.70520.1b, 10.1002/ijc.11416 PMID: 31337176
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):		2 DOI: 10.3171/2022.8.SPINE22571, 10.1016/j.wneu.2020.07.084,
	inne:		0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:			3 [66], [73], [74]

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 rekordy zawierające informacje na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *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*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania kropli doustnych siarczynu morfiny w leczeniu bólu (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 hydroksychlorochiny w obrębie analizowanych wskazań,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak hydroksychlorochiny),
- analizy ekonomiczne uwzględniające hydroksychlorochinę jako część standardowej terapii będącej komparatorem dla leków biologicznych i małocząsteczkowych syntetycznych leków celowanych,
- tylko streszczenie konferencyjne;
- 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.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, 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).

Tabela 12. 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.

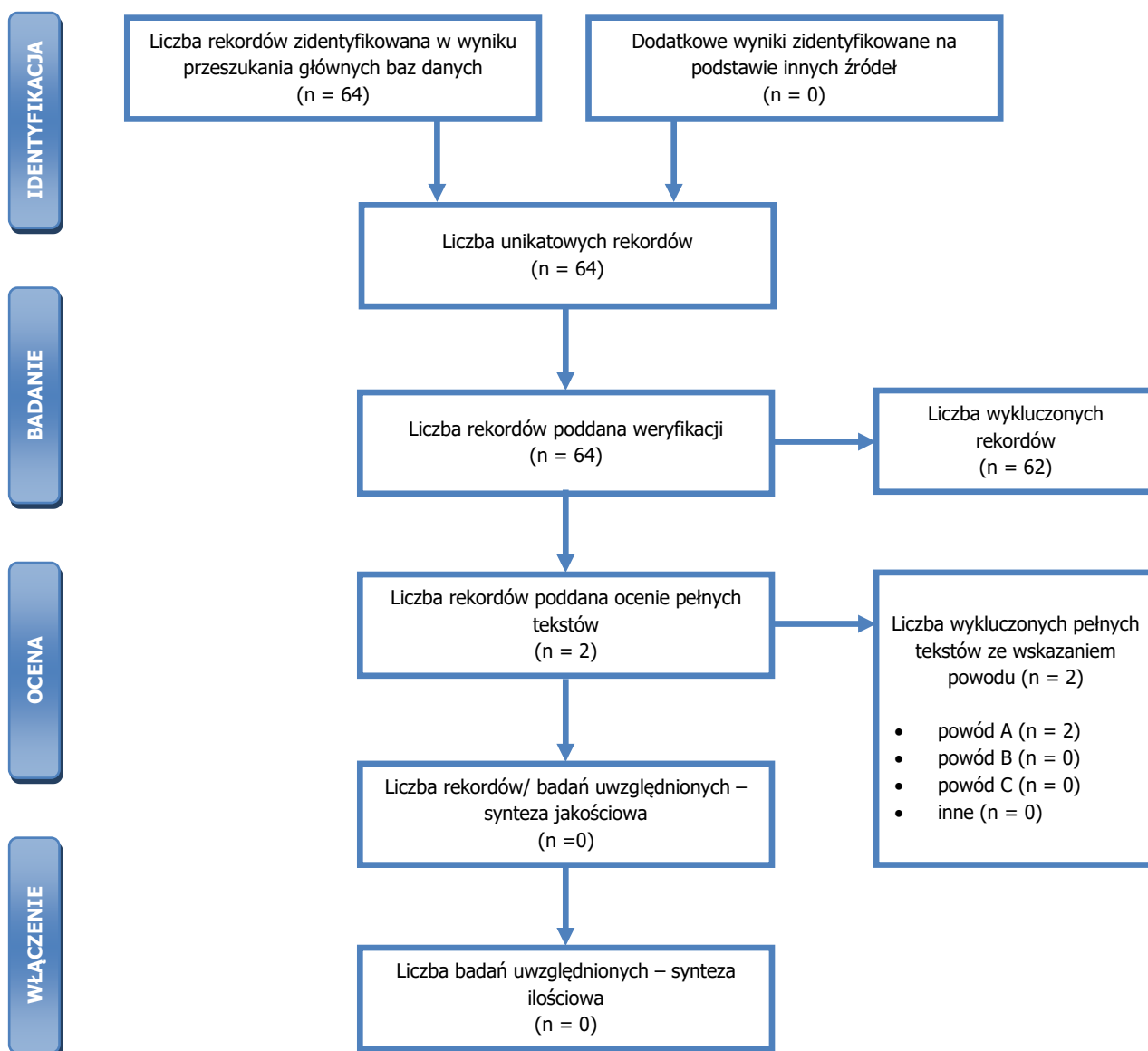
Tabela 13. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 25.02.2023).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>(morphine OR morphia OR (morphine sulfate) OR (morphine sulfas) OR Oramorph®) AND (solution OR drops)</i>	2 577	3 507

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[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 pharmaco-economic\$: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>	1 062 311	1 450 115
#3	<p>Wskazanie</p> <p>PubMed: "Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh]</p> <p>EMBASE: 'pain'/exp OR 'analgesia'/exp</p>	465 747	1 703 321
#4	<p>Podsumowanie</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	27	37
Suma rekordów		27 + 37 = 64	
Liczba unikatowych rekordów:		64	
Dodatkowe źródła informacji*:		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		64	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		64	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		2	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	2	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji lub komparatora (powód A):	2	DOI: 10.1007/s10198-015-0720-y, 10.5055/jom.2011.0070
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	0	DOI:
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0	DOI:
	• inne (tylko streszczenie):	0	DOI:
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		0	

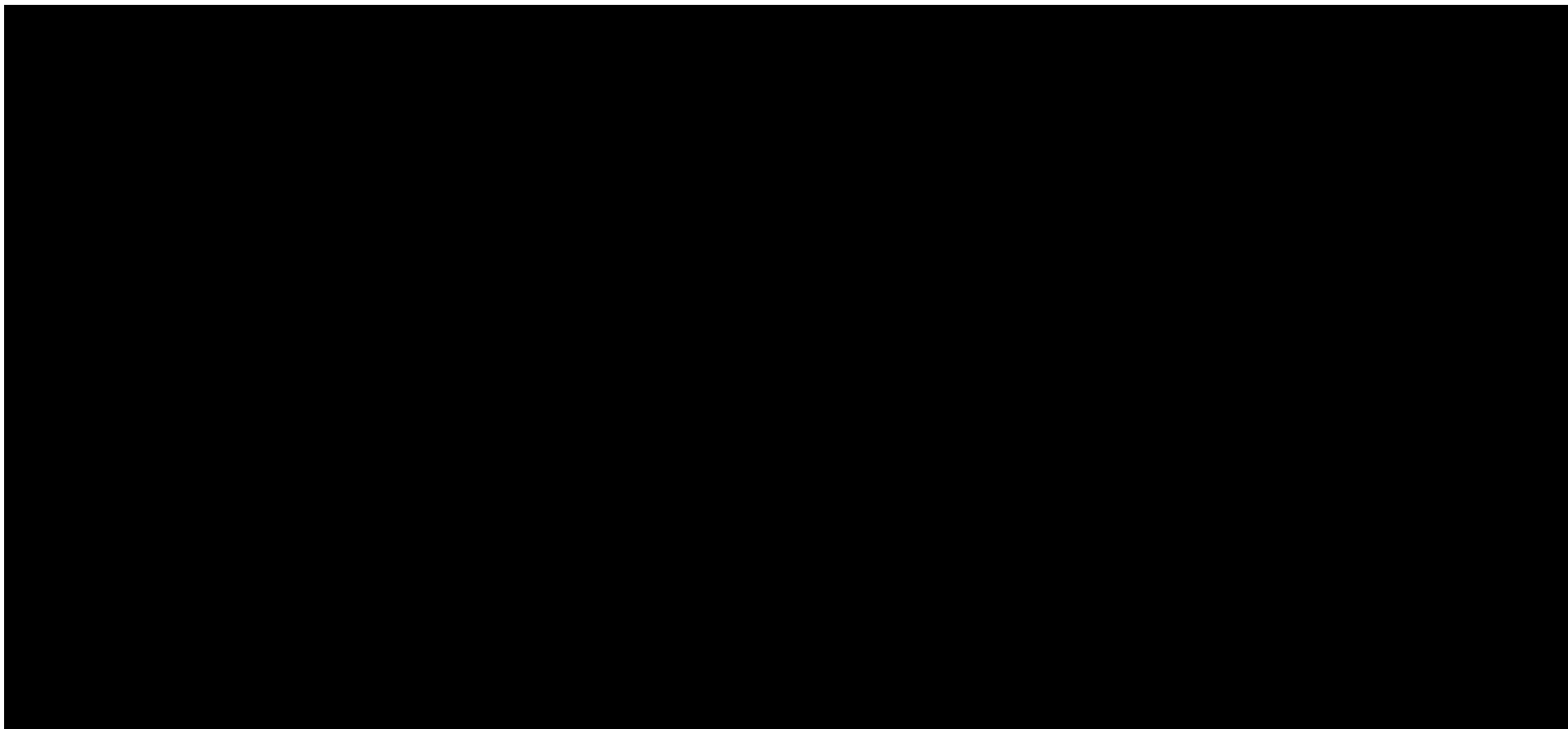
* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących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

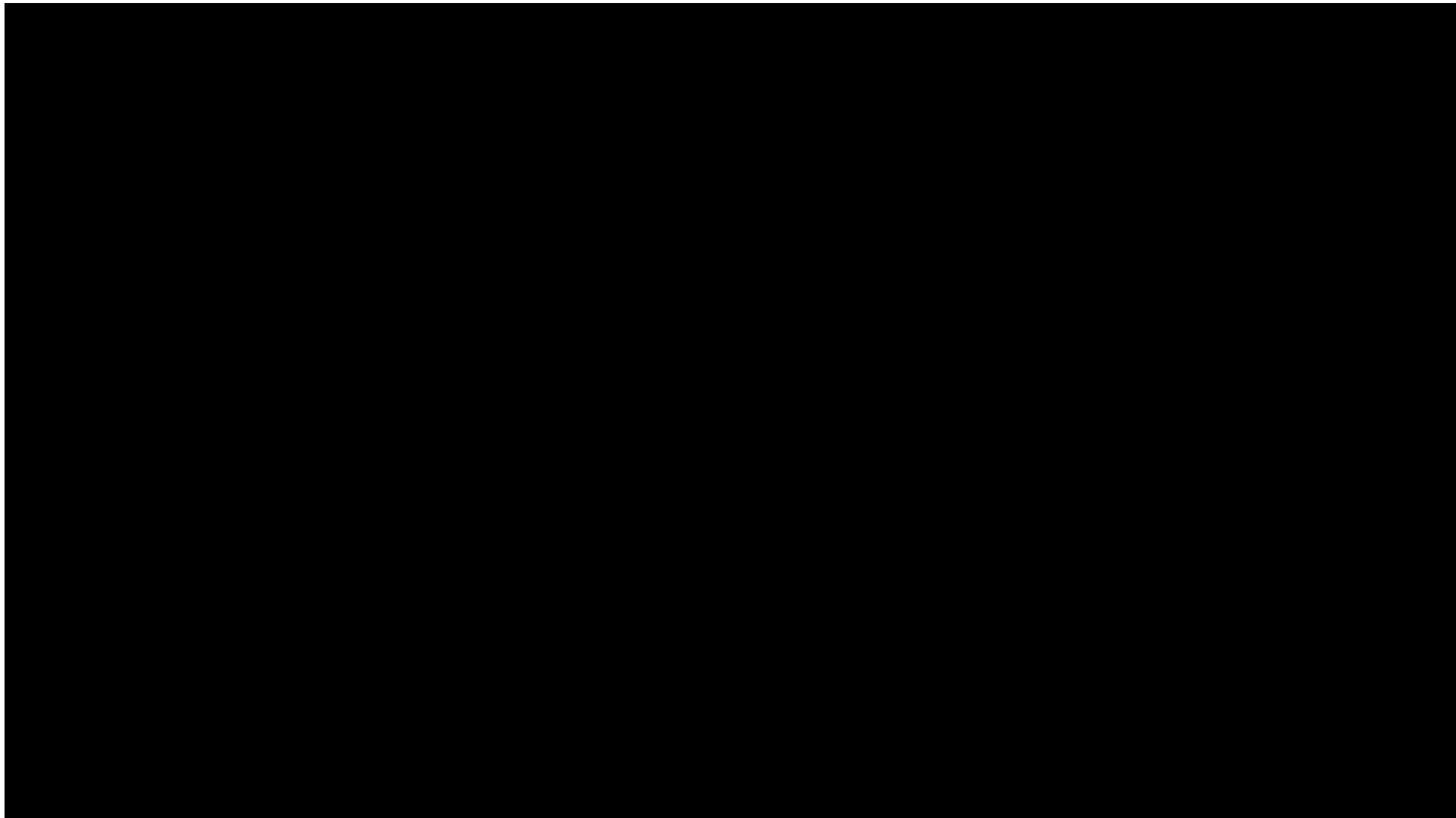


Rysunek 6. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja lub komparator; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

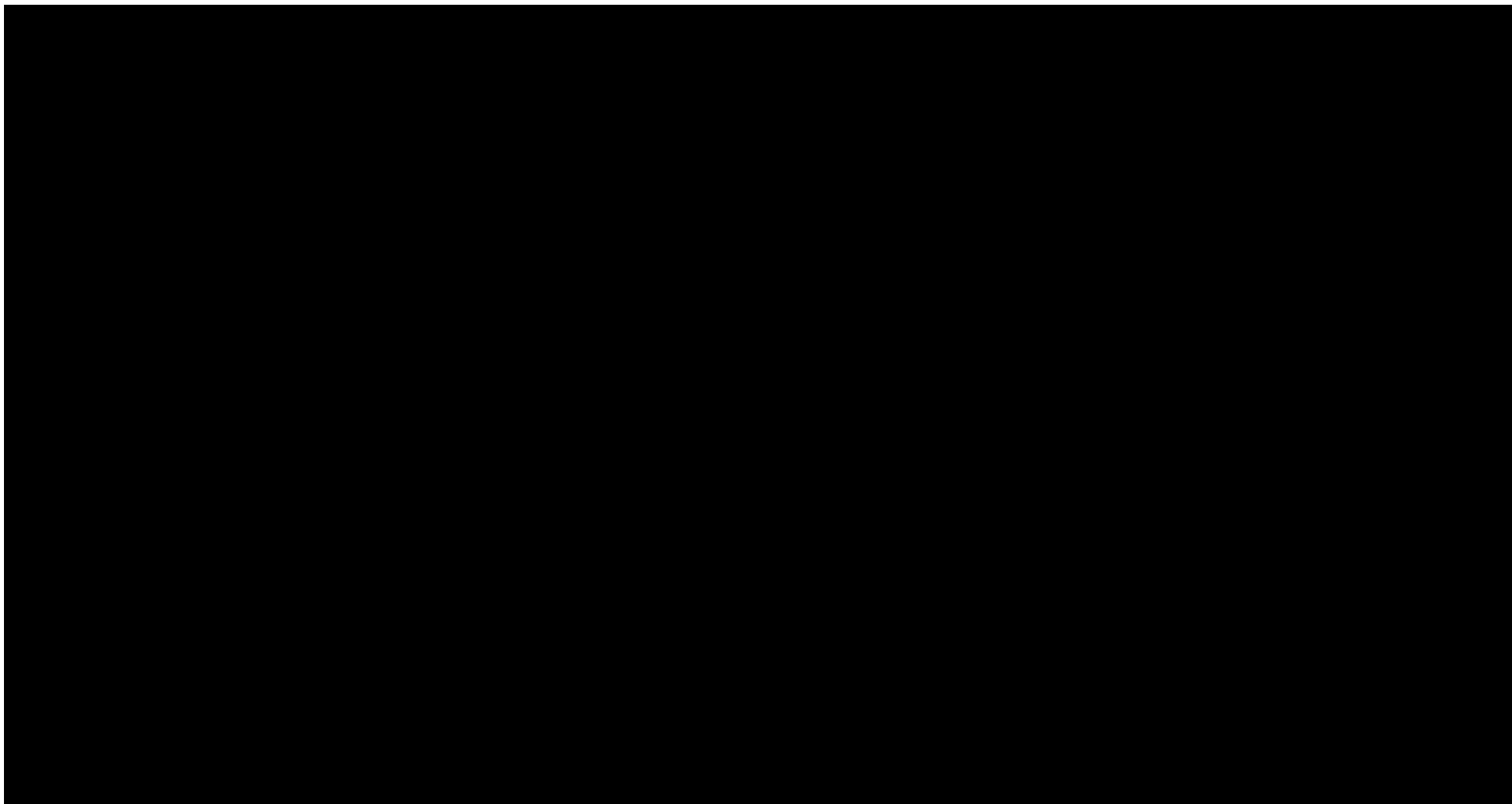
W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego.

12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI





ORAMORPH® (20 MG/ML SIARCZAN MORFINY, KROPLE DOUSTNE, ROZTWÓR) leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia. Analiza ekonomiczna



12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 15. 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.	maj 2023
	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.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 maja 2023
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje luty/marzec 2023
§ 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 12.1.	-
§ 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 10	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 10	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	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? 	TAK	Tabela 10.; 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, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 10.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 10.; 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 8.	-
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 8.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem 	TAK	Tabela 10.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, 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 10.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	Nie dotyczy	Rozdział 2.1.	Nie zaproponowano RSS
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
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 pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
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 pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
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 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 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.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 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 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 12., Tabela 13	-
§ 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 2.4. i 3.4.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień 	TAK	Rysunek 6.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<p>naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??</p>			
<p>§ 4 ust. 3 pkt 4</p>	<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)? 	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Rozdział 2.4. i 3.4.</p>	<p>-</p>
<p>§ 5. ust 11.</p>	<p>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?</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Rozdział 2.4. i 3.4.</p>	<p>-</p>
	<p>Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?</p>	<p>TAK</p>	<p>Rozdział 12.2.</p>	<p>-</p>
	<p>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?</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Rozdział 2.4. i 3.4.</p>	<p>-</p>
	<p>Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?</p>	<p>TAK</p>	<p>Rozdział 12.2.</p>	<p>-</p>
<p>§ 3. pkt 7 i 9</p>	<p>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?</p>	<p>TAK</p>	<p>Rozdział 2.2.</p>	<p>Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego</p>
<p>§ 3. pkt 7 i 9</p>	<p>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?</p>	<p>TAK</p>	<p>Rozdział 2.2.</p>	<p>-</p>

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
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.; 12.1.	-
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 pacjentek?	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 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Rozdział 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.1.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	-
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.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
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 2.4. i 3.4.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	Nie dotyczy	Rozdział 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	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,	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
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?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	Nie dotyczy	Rozdział 2.4. i 3.4.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
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)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] 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.