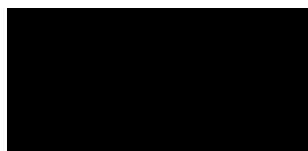




**Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z
gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z
rakiem dróg żółciowych**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, wrzesień 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)	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	13
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	15
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	16
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	18
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	18
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	19
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	20
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	21
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	22
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	39
3.7. DYSKONTOWANIE	46
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	47
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	50
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	56
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	56
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	58
5. OGRANICZENIA ANALIZY	65
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	66
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	66
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	66
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	67
7. Dyskusja	67
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	68
9. BIBLIOGRAFIA	70
10. SPIS TABEL	74
11. SPIS RYSUNKÓW	75
12. ANEKS.....	76
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	76
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	82
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	90
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	94

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> , Kryterium informacyjne Akaikego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ; Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
PSM	ang. <i>Partitioned Survival Model</i> ; Model partycjonowanego przeżycia
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla durwalumabu [37] o populację chorych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo u których doszło do wznowy miejscowej, regionalnej lub odległej po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną, zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie durwalumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®), w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze schematem nieuwzględniającym stosowania inhibitora liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. *Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1*), zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, wytycznymi klinicznymi [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), który selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała. Selektynna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T [40]. W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego

raka płuca w ramach programu lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”) [37].

Durwalumab nie jest aktualnie refundowany w leczeniu raka dróg żółciowych w Polsce [37].

Na tej podstawie w analizie uwzględniono aktualny standard postępowania terapeutycznego, tj. chemioterapię opartą na podawaniu gemcytabiny i cisplatyny.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1218.0, Durwalumab”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w innych wskazaniach. Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Koszt leków refundowanych określono na poziomie: średniego kosztu w 2022 roku (niwolumab, pembrolizumab) [42], [43], limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w czerwcu 2023 roku [49] (dane dostępne we wrześniu 2023 roku).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Na podstawie wyników analizy klinicznej [41] uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), ryzyka przeprowadzenia kolejnych linii leczenia, charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progmem opłacalności wynoszącym 175 926 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020).

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).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

W opracowaniu uwzględniono standardowe dawkowanie porównywanych technologii medycznych, z okresem stosowania durwalumabu do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu przed progresją.

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (20 lat). Przyjęty horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego

horyzontu czasowego umiera $\geq 99\%$ pacjentów) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46], będącej w wieku uczestników badania TOPAZ-1 [68] (średni wiek wynoszący 62,4 roku; zakres: 20 – 85 lat; oczekiwana długość dalszego życia kobiety i mężczyzny w wieku 20 lat wynosząca odpowiednio: 60,14 i 52,30 roku, a w wieku 62 lat odpowiednio: 20,73 i 15,93 roku [46]).

W analizie kosztów-użyteczności zaadaptowano model partycjonowanego przeżycia Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i Kanadzie. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Wykorzystano model opierający się na stosunkowo dojrzałych danych pacjentów z badania TOPAZ-1 (np. dojrzałość OS na poziomie 73% w grupie badanej oraz 81% w grupie kontrolnej). Niemniej jednak uwagę zwraca fakt, iż w grupie kontrolnej badania TOPAZ-1 [REDACTED]

[REDACTED] Aspekt ten mógł nieznacznie zawyżać wyniki zdrowotne grupy kontrolnej badania TOPAZ-1 i w konsekwencji obniżyć obserwowany dodatkowy efekt wnioskowanej technologii.

Mając na uwadze brak opublikowanych źródeł informacji na temat wag użyteczności wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych (w przeglądzie systematycznym zidentyfikowano wyłącznie zestawy wag użyteczności pacjentów z rakiem dróg żółciowych określone na podstawie wyników badań chorych na raka wątrobowokomórkowego [76], [77]), w ramach analizy podstawowej wagi użyteczności stanów klinicznych określono na podstawie wyników badania TOPAZ-1.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) oraz około $\pm 30\%$ w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

WYNIKI I WNIOSKI

Przeprowadzone modelowanie wykazało, że dodanie durwalumabu do obecnego standardu postępowania u dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych spowoduje (wartości niezdyktowane):

- przedłużenie życia wolnego od progresji średnio o 2,4 miesiące, tj. aż o 36% oczekiwanej średniej długości życia bez progresji pacjenta niestosującego durwalumabu;
- przedłużenie życia chorego średnio o 6,5 miesiąca, tj. aż o 48% oczekiwanej średniej długości życia pacjenta niestosującego durwalumabu.

W ramach analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem obserwacji o 0,46 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem obserwacji o 0,37 roku;

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności określono na poziomie:

[REDACTED]
[REDACTED] (175 926 PLN za dodatkowy QALY).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej w przypadku realizacji wszystkich ze 107 scenariuszy analizy wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia dostępnych danych klinicznych dla wnioskowanej technologii [41]. Ocena funkcji hazardów wystąpienia zgonu oraz analiza krzywych Kaplana-Meiera dla OS wskazuje, że efekt dodatkowy wnioskowanej technologii manifestuje się wśród pacjentów z analizowanej populacji z opóźnieniem [41]. W miarę wzrostu okresu obserwacji wzrastał dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii. Co więcej, [REDACTED] mogło zawyżać wyniki zdrowotne uzyskiwane w przypadku tej grupy chorych w ramach badania TOPAZ-1. Przedstawione aspekty wskazują na możliwość zaniżenia dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia OS w niniejszej analizie. Wydaje się, że rzeczywiste przedłużenie życia chorego na raka dróg żółciowych jest wyższe nie zaprezentowano w niniejszej analizie.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w wyniku zastosowania leczenia wnioskowaną technologią [41]. Wnioskowana technologią jest pierwszą immunoterapią zarejestrowaną w leczeniu analizowanej populacji pacjentów, którzy cechują się bardzo niekorzystnym rokowaniem. Co więcej, dostępne dowody naukowe potwierdzają jej wpływ na długość życia tych chorych [41].

Wyniki niniejszej analizy potwierdziły, że dodatkowe efekty kliniczne obserwowane w badaniu TOPAZ-1 mogą przełożyć się na wymierne efekty zdrowotne obserwowane w praktyce klinicznej (m.in., przedłużenie życia wolnego od progresji o 36%, prawie 2-krotny wzrost odsetka żyjących pacjentów po 24 miesiącach, przedłużenie średniego przeżycia całkowitego o 48%).

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostęp do jedynej, zarejestrowanej obecnie skutecznej opcji immunoterapeutycznej wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Dodanie durwalumabu do standardowej opieki medycznej tych pacjentów, opartej na chemioterapii, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży

Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.
Analiza ekonomiczna.



się na poprawę ogólnych wyników zdrowotnych chorych na raka dróg żółciowych i będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne tej grupy chorych.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla durwalumabu [37] o populację chorych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)“.

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych albo u których doszło do wznowy miejscowej, regionalnej lub odległej po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną, zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie durwalumabu pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®), w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze schematem nieuwzględniającym stosowania inhibitora liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. *Programmed Cell Death Ligand 1*, PD-L1), tj. schematem gemcytabina + cisplatyna, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, wytycznymi klinicznymi [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od

progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (O);

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

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

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), który selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Selektynna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T [40].

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi® pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 50 mg/ml w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych [37], [40].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”) [37]. Stosowanie wnioskowanej technologii nie jest finansowane ze środków publicznych w leczeniu

pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania durwalumabu.

Analizowany problem decyzyjny dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie limitowej „1218.0, Durwalumab” nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

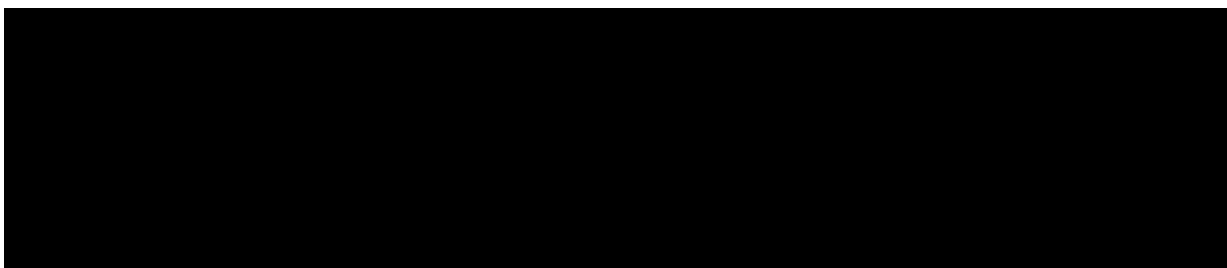
Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wskazanie refundacyjne leku Imfinzi® jest inne niż wskazanie obecnie refundowane. Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust. 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1218.0 przez Ministra Zdrowia.

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu, w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego, jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1218.0, Durwalumab” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie „1218.0, Durwalumab”. Ze względu na liniową zależność cen

obydwu prezentacji leku Imfinzi® oraz ich zawartości, również decyzja dotycząca leku wyznaczającego limit w grupie „1218.0, Durwalumab” nie ma wpływu na wysokość limitu finansowego poszczególnych prezentacji leku Imfinzi® oraz skutki finansowe objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

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



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) [58].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie durwalumabu pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Imfinzi®), w ramach pierwszej linii leczenia, w terapii skojarzonej z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [57].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37]. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania durwalumabu.

Wnioskowaną technologię porównano ze schematem nieuwzględniającym stosowania inhibitora liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1), tj. schematem gemcytabina + cisplatyna, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, wytycznymi klinicznymi [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej polskimi oraz światowymi, dotychczasowym standardem postępowania w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest stosowanie chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie, w przypadku pacjentów z odpowiednim stanem sprawności. Jeśli istnieją obawy dotyczące czynności nerek pacjenta, cisplatynę można zastąpić karboplatyną lub oksaliplatyną. U pacjentów w złym stanie ogólnym jako leczenie pierwszego rzutu można zastosować monoterapię gemcytabiną [40].

Durwalumab zarejestrowany jest w leczeniu raka dróg żółciowych wyłącznie w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną. Tym samym pominięto pacjentów z rakiem dróg żółciowych niestosujących chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie (ten schemat jest złotym standardem leczenia raka dróg żółciowych i brak jego stosowania u pacjenta oznacza brak możliwości zastosowania durwalumabu).

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

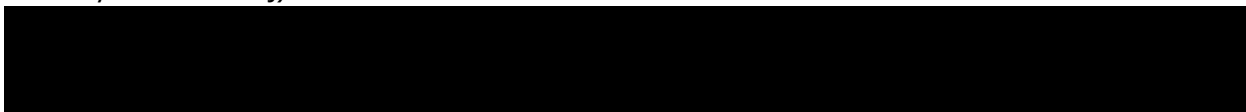
- stosowanie durwalumabu w dawce 1 500 mg na podanie co 3 tygodnie przez pierwszych 8 cykli oraz co 4 tygodnie w kolejnych cyklach terapii do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby;
- stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli;
- stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie durwalumabu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [57]. W analizie, oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu długości przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

W badaniu TOPAZ-1 [68], którego wyniki uwzględniono w modelowaniu, część pacjentów stosowała durwalumab po progresji i dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*; TTD) uwzględniają również informacje dotyczące leczenia wśród tych pacjentów. Uwzględnienie TTD do oceny długości stosowania durwalumabu z jednej strony pozwala uwzględnić zdarzenia zakończenia leczenia przed progresją (np. w sytuacji wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych), ale z drugiej strony zakładają takie samo ryzyko zakończenia leczenia zarówno wśród pacjentów przed progresją, jak i wśród pacjentów po zdiagnozowanej progresji. Ze względu na ten drugi aspekt, ocena zużycia durwalumabu na podstawie TTD wiąże się z niską wiarygodnością, gdyż w praktyce klinicznej pacjenci kontynuujący leczenie po progresji narażeni są na znacznie wyższe ryzyko zakończenia leczenia (szczególnie jeżeli kontynuacja leczenia po progresji choroby związana była tylko z opóźnionymi wynikami badań potwierdzających progresję choroby). Co więcej, eksperci kliniczni pytani przez kanadyjską agencję HTA [78] wskazują na brak zasadności stosowania durwalumabu po progresji.

Charakterystyka produktu leczniczego Imfinzi® zakłada tymczasowe wstrzymanie jego stosowania w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych [57]. W analizie uwzględniono względną

intensywność dawek analizowanych leków z badania TOPAZ-1 (dane przekazane wraz z modelem analizy ekonomicznej):



2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Imfinzi® obejmują:

- monoterapię miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;
- leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK);
- leczenie pierwszej linii w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP);
- leczenie pierwszej linii w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsianym rakiem dróg żółciowych;
- leczenie pierwszej linii w skojarzeniu z tremelimumabem dorosłych chorych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca [37].

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla durwalumabu o pacjentów z rakiem dróg żółciowych [37].

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania TOPAZ-1 [68].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z TOPAZ-1.

	Wartość
Wiek (lata)	
Odsetek mężczyzn	
Masa ciała (kg)	
Wzrost (m)	
Powierzchnia ciała (m ²)	
Klirens kreatyniny (ml/min)	

Potwierdzeniem reprezentatywności populacji pacjentów badania TOPAZ-1 są dostępne informacje dotyczące pacjentów z rakiem dróg żółciowych (szersza populacja od wnioskowanej) z europejskiego rejestru ENSCCA (*European Network for the Study of Cholangiocarcinoma*) [66]. Średni wiek pacjentów i odsetek mężczyzn z rejestru ENSCCA (odpowiednio 66 lat i 56%) był zbliżony do charakterystyk pacjentów włączonych do badania TOPAZ-1.

Na uwagę zasługuje fakt, iż w analizie uwzględniono model partycjonowanego przeżycia oparty na ogólnych danych dotyczących czasu do zdarzeń obserwowanych w badaniu TOPAZ-1 (progresja, zgon). Dostępność danych nie była wystarczająca, żeby umożliwić skorelowanie wyjściowych charakterystyk chorych w obrębie modeli przeżycia. Nie jest to również standardowym postępowaniem w przypadku analiz ekonomicznych opartych na wynikach randomizowanych badań klinicznych. Tym samym uwzględnione charakterystyki chorych wpływają wyłącznie na zużycie zasobów medycznych (np. dawkowanie leków kolejnych linii).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [91].

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] ustalono, że dodanie durwalumabu do gemcytabiny i cisplatyny wiąże się z:

- istotnie dłuższym przeżyciem całkowitym - w czasie pierwszej analizy danych wydłużenie mediany przeżycia całkowitego wynosiło 1,3 miesiąca z redukcją ryzyka zgonu o 20%, natomiast w czasie drugiej analizy danych obserwowano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 1,6 miesiąca i redukcję ryzyka zgonu o 24%;

- istotnie wyższym odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu po 24 miesiącach od randomizacji (dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów pozostających przy życiu w grupie leczonej durwalumabem w porównaniu z gemcytabiną i cisplatiną);
- istotnie dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu - redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 25%;
- istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie;
- brakiem istotnych różnic w jakości życia warunkowanej stanem zdrowia w okresie obserwacji badania klinicznego - terapia durwalumabem była dobrze tolerowana przez pacjentów, bez istotnej różnicy w czasie do pogorszenia stanu pacjenta w porównaniu z gemcytabiną i cisplatiną, dla zgłaszanych przez pacjentów objawów związanych z chorobą lub pogorszenia funkcjonowania, ocenianych w kwestionariuszu *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) oraz 21-elementowej sekcji kwestionariusza dedykowanej schorzeniom dróg żółciowych (EORTC QLQ-BIL21), co świadczy, że korzystny efekt działania durwalumabu nie wiązał się z pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem.

Na etapie analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dotyczące stosowania durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu – badanie TOPAZ-1 [68], które umożliwiło rejestrację wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych. Dane z tego badania, jako źródła o najwyższej wiarygodności, zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Mając na uwadze fakt, że wnioskowana technologia istotnie przedłuża życie wolne od progresji choroby, w opracowaniu uwzględniono również możliwość występowania różnicy między porównywanymi schematami leczenia w zakresie prawdopodobieństwa konieczności zastosowania kolejnych linii leczenia oraz charakteru leczenia w obrębie tych linii, w tym przykładowo [REDACTED]

Obserwowane w badaniu TOPAZ-1 różnice w charakterze kolejnych linii zostały uwzględnione, gdyż wykorzystane dane kliniczne nie pozwalały na korektę potencjalnego wpływu kolejnych linii leczenia na wyniki przeżycia całkowitego. [REDACTED]

[REDACTED] mogło zawyżać wyniki zdrowotne tej grupy i w konsekwencji obniżyć dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia OS w niniejszej analizie.

Tym samym w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS);

- przeżycia całkowitego (OS);
- charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji;
- ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Podobnie jak w przypadku analogicznej analizy ekonomicznej dotyczącej raka dróg żółciowych [74], w niniejszej analizie uwzględniono ryzyko zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego charakterystyczne dla analizowanego problemu zdrowotnego oraz uwzględnionych interwencji. Powyższe oceniono na podstawie częstości występowania zdarzenia niepożądanego (>5%) wśród pacjentów w dowolnej fazie leczenia lub ramieniu badań klinicznych [81], [82] i/lub badaniu TOPAZ-1 [68]. Ryzyko występowania zdarzenia niepożądanego w porównywanych grupach oceniono na podstawie wyników badania TOPAZ-1.

Wyniki Analizy klinicznej [41] wykazały, że dodanie durwalumabu nie powoduje pogorszenia profilu bezpieczeństwa leczenia analizowanych pacjentów. Jedyne istotne różnice pomiędzy grupami zaobserwowano w przypadku występowania: bólu brzucha w stopniu 3+ (0,6% w grupie badanej vs 2,6% w grupie kontrolnej), zapalenia dróg żółciowych w stopniu 3+ (6,5% w grupie badanej vs 3,2% w grupie kontrolnej) oraz wzrostu poziomu bilirubiny niezależnie od stopnia nasilenia (3,0% w grupie badanej vs 6,7% w grupie kontrolnej). Niemniej jednak wspomniane zdarzenia zostały pominięte w analizie ze względu na niepewną klasyfikację odnośnie profilu skuteczności i bezpieczeństwa (zapalenie dróg żółciowych) i/lub niespełnienie pozostałych kryteriów włączenia do analizy (stopień 3+, występowanie u >5%).

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

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].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i Kanadzie (wykorzystano aktualny model w wersji międzynarodowej z kanadyjskimi danymi wejściowymi). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Wykorzystano model opierający się na stosunkowo dojrzałych danych pacjentów z badania TOPAZ-1 (np. dojrzałość OS na poziomie 73% w grupie badanej oraz 81% w grupie kontrolnej). Niemniej jednak uwagę zwraca fakt, iż w [REDACTED]

[REDACTED] Aspekt ten mógł nieznacznie zawyżać wyniki zdrowotne grupy kontrolnej badania TOPAZ-1 i w konsekwencji obniżyć obserwowany dodatkowy efekt wnioskowanej technologii.

W analizie 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 badań oceniających m.in. koszty pośrednie raka dróg żółciowych w Polsce).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana przewlekłe wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych przyczyn (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w miejsce gemcytabiny i cisplatyny. Tym samym, adekwatny horyzont czasowy obejmował okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii, czyli okres dożywności mając na uwadze dostępne informacje dotyczące dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia OS (por. rozdział 2.4.).

Uwzględniono dożywności horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (20 lat). Przyjęty horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera $\geq 99\%$ pacjentów, tj. w analizie podstawowej 99,6% grupy badanej oraz 99,9999% grupy kontrolnej) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46], będącej w wieku uczestników badania TOPAZ-1 [68] (średni wiek wynoszący 62,4 roku; zakres: 20 – 85 lat; oczekiwana długość dalszego życia kobiety i mężczyzny w wieku 20 lat wynosząca odpowiednio: 60,14 i 52,30 roku, a w wieku 62 lat odpowiednio: 20,73 i 15,93 roku [46]).

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

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i gemcytabiny z cisplatyną. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych, jak i przedłużenia życia chorych. Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY (tj. inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności).

Próg opłacalności ustalono na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020) [30], [36].

Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne (TOPAZ-1 [68]) wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad schematem nieuwzględniającym podawania inhibitora PD-L1 (schemat gemcytabina+cisplatyna+placebo). Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

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

[Redacted content]

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (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 „Tornado diagram”, „DSA” i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

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

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

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

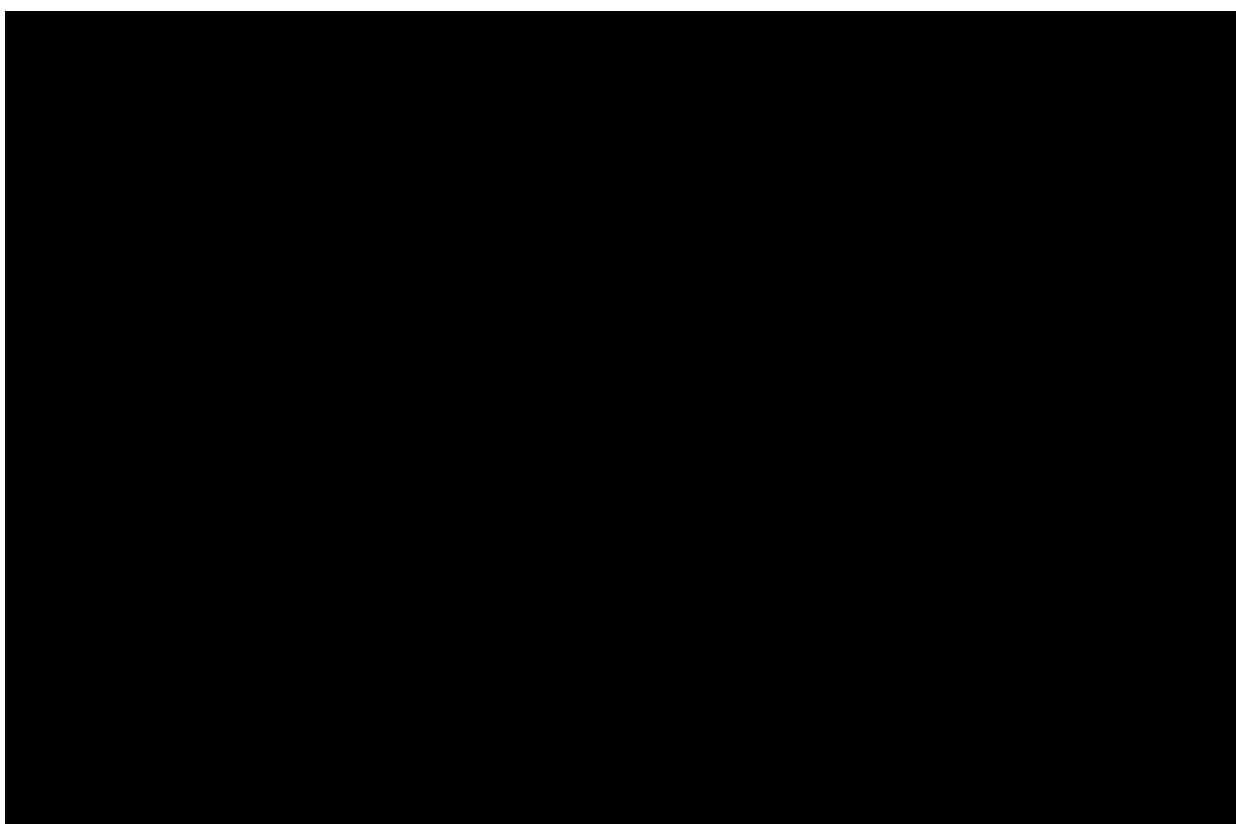
[Redacted content]

Uwzględniony model posiadał niektóre cechy typowego modelu Markowa z różnicą dotyczącą metody przypisywania pacjentów z kohorty do podstawowych stanów klinicznych (stan „PFS”, stan „Progresja”, i stan „Zgon”). Przypisanie pacjentów do danego stanu odbywało się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od pierwszej progresji (PFS) bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu, tj. pozwalał określić:

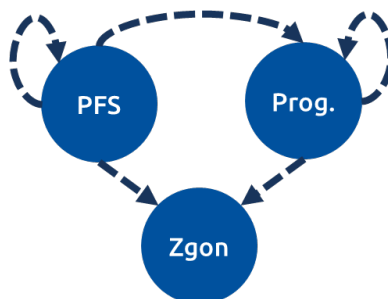
- odsetek pacjentek w stanie „Zgon” jako $1 - \text{estymator OS}$;
- odsetek pacjentek w stanie „PFS” jako estymator PFS ;
- odsetek pacjentek w stanie „Progresja” jako $\text{estymator OS} - \text{estymator PFS}$.

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

Schemat modelu i przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na rysunkach poniżej.



Dozwolone przejścia pomiędzy stanami (nieobserwowane bezpośrednio w modelu) przedstawiono poniżej.



Rysunek 2. Dozwolone przejścia pomiędzy stanami w modelu partycjonowanego przeżycia.

Do zalet wykorzystania takiej struktury modelu należą:

- modele tego typu są powszechnie stosowane w ramach analizy ekonomicznej leków onkologicznych i zostały zaakceptowane przez agencje HTA, w tym również AOTMiT;
- modele tego typu nie wymagają określania prawdopodobieństwa przejścia, ale zamiast tego opierają się na danych PFS i OS w każdym punkcie czasowym; PFS i OS są wymaganymi punktami końcowymi do zatwierdzenia przez organy regulacyjne i dlatego są często raportowane w badaniach klinicznych i mają szerokie zastosowanie.

Ograniczenia zastosowanego modelowania wynikają przede wszystkim z ograniczeń dostępnych danych klinicznych (np. niepełne dane OS, zjawisko *cross-over* przy danych dotyczących przeżycia całkowitego). Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości precyzyjnej oceny wyników zdrowotnych i koszt leczenia kolejnych linii wśród pacjentów w obrębie stanu „Progresja”. Z tego powodu koszty te z reguły analizowane są osobno na podstawie liczby „nowych” pacjentów w stanie „Progresja” określonych jako różnica w PFS pomiędzy dwoma kolejnymi cyklami modelu. W niniejszym modelu również zastosowano uproszczone podejście do oceny pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia, opierające się na przybliżonej ocenie odsetka pacjentów z progresją choroby w danym miesiącu.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 tygodnia, ze względu na wykorzystywaną jednostkę czasu w analizach przeżycia, przeprowadzanych w analizie oraz zmienny w trakcie trwania leczenia okres pomiędzy podaniem kolejnych dawek durwalumabu.

Korekta połowy cyklu (obliczona z wykorzystaniem metody opartej na tablicach trwania życia, jako średnia liczba pacjentów w danym stanie na początku i na końcu cyklu) została zastosowana do większości kosztów i wszystkich wyników zdrowotnych w modelu. Korekty nie zastosowano w odniesieniu do kosztów porównywanych leków (durwalumab, gemcytabina, cisplatina w I linii leczenia)

i kosztów podawania i monitorowania leczenia I linii w celu uchwycenia pełnego kosztu tego leczenia ponoszonego przez płatnika publicznego.

Wszyscy pacjenci byli włączani do modelu poprzez stan „PFS” i w kolejnych cyklach byli narażeni na wystąpienie pierwszej progresji choroby lub zgonu. Pacjenci, u których wystąpiła już progresja, narażeni byli na wystąpienie zgonu.

W opracowaniu modelowano postęp choroby jako nieodwracalny proces z absorpcyjnym stanem „Zgon”. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie; pacjenci mogli zajmować tylko jeden ze stanów w danym momencie.

W każdym cyklu określano koszty i QALY na podstawie dystrybucji pacjentów w stanach klinicznych modelu. Dane te następnie zostały skumulowane w horyzoncie czasowym modelu w celu obliczenia wyników końcowych modelowania.

Wejściową charakterystykę chorych omówiono w rozdziale 2.3. niniejszego opracowania.

Informacje na temat PFS i OS przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

Uwzględniono dane z badania TOPAZ-1 dotyczące dwóch okresów obserwacji. PFS, dane dotyczące bezpieczeństwa i wag użyteczności pochodziły z pierwszego okresu obserwacji (data odcięcia: sierpień 2021). Mediana okresu obserwacji pacjenta wynosiła dla tych danych około 16 miesięcy.

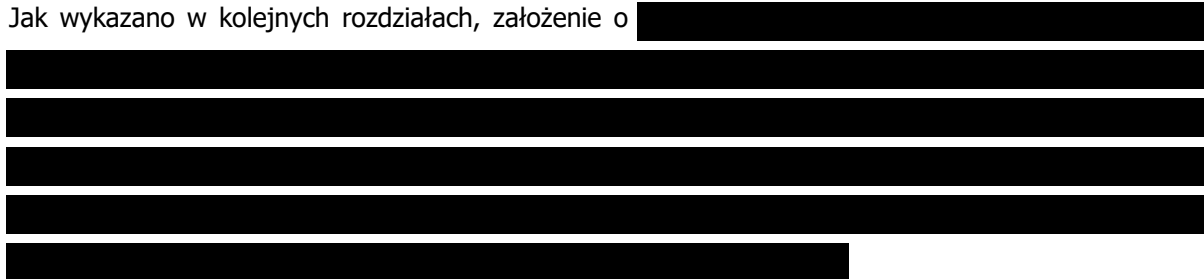
Drugi okres obserwacji (data odcięcia: luty 2022) był dostępny wyłącznie dla danych OS; uwzględniono w nim dodatkowo około 6,5 miesiąca okresu obserwacji. Dane z okresu obserwacji do lutego 2022 roku wykorzystano przy ocenie OS oraz charakteru i odsetka wykorzystania kolejnych linii leczenia w porównywanych grupach. W analizie wrażliwości uwzględniono dane OS do sierpnia 2021 roku.

Do indywidualnych danych pacjentów z badania TOPAZ-1 dopasowano parametryczne funkcje przeżycia PFS i OS, które pozwoliły na prognozę przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego porównywanych grup pacjentów w całym horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej. Mając na uwadze uwzględnienie niepewności związanej z momentem wystąpienia zdarzenia w okresie obserwacji badania klinicznego TOPAZ-1, w ramach analizy podstawowej uwzględniono funkcje PFS i OS do całego okresu obserwacji. W ramach oceny strukturalnej modelu analizy ekonomicznej testowano scenariusze uwzględniające dane Kaplan-Meier w okresie obserwacji pacjentów w badaniu TOPAZ-1 (przyjęto okres 15. miesięczny) z wynikami modeli parametrycznych przeżycia po zakończeniu obserwacji w tym badaniu.

Ekstrapolację przeprowadzono przy uwzględnieniu następujących etapów:

- oceny proporcjonalnych hazardów na podstawie: oceny wizualnej krzywych Kaplana-Meiera i wykresu zlogarytmowanego skumulowanego hazardu, analizy reszt Schoenfelda oraz wyników testu Grambscha i Therneau [80];
- dopasowania funkcji przeżycia;
- wyboru funkcji do analizy podstawowej na podstawie wyników oceny dopasowania funkcji do danych Kaplana-Meiera (ocena wizualnego dopasowania i na podstawie statystycznych kryteriów informacyjnych: AIC [ang. *Akaike Information Criterion*, kryterium informacyjne Akaikego] i BIC [ang. *Bayesian Information Criterion*; bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz]), oceny wiarygodności klinicznej długoterminowych prognoz i zewnętrznej walidacji.

Jak wykazano w kolejnych rozdziałach, założenie o

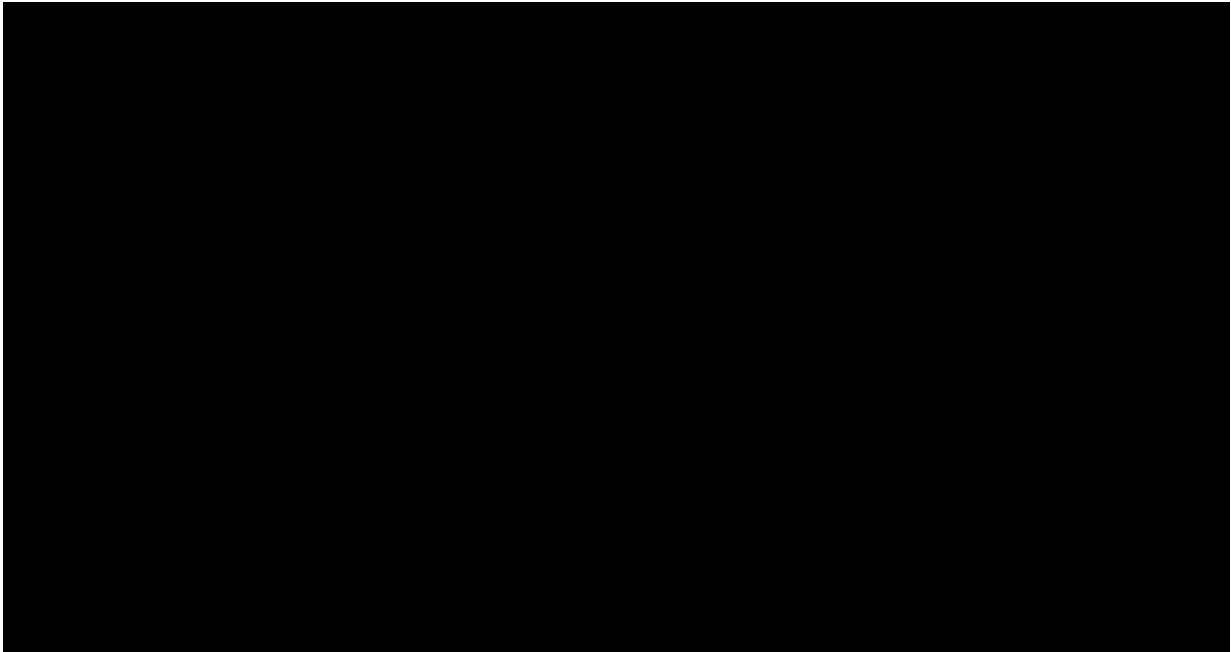


3.5.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

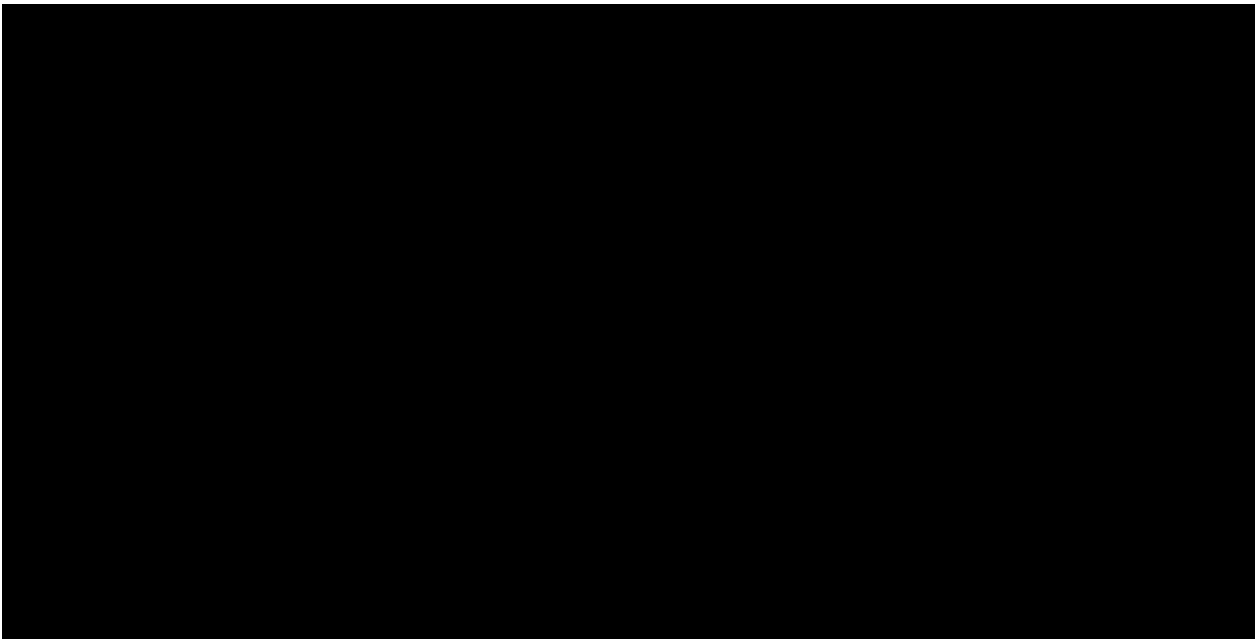
Informacje na temat wykorzystanych danych OS z badania TOPAZ-1 przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Informacje na temat danych OS wykorzystanych przy ekstrapolacji.

	Liczba zdarzeń (%)	Mediana czasu do zdarzenia (miesiące)
Durwalumab + GEM+CIS (n = 341)		
GEM+CIS (n=344)		



Ocena proporcjonalności hazardów w grupach durwalumabu i GEM+CIS została przedstawiona poniżej.

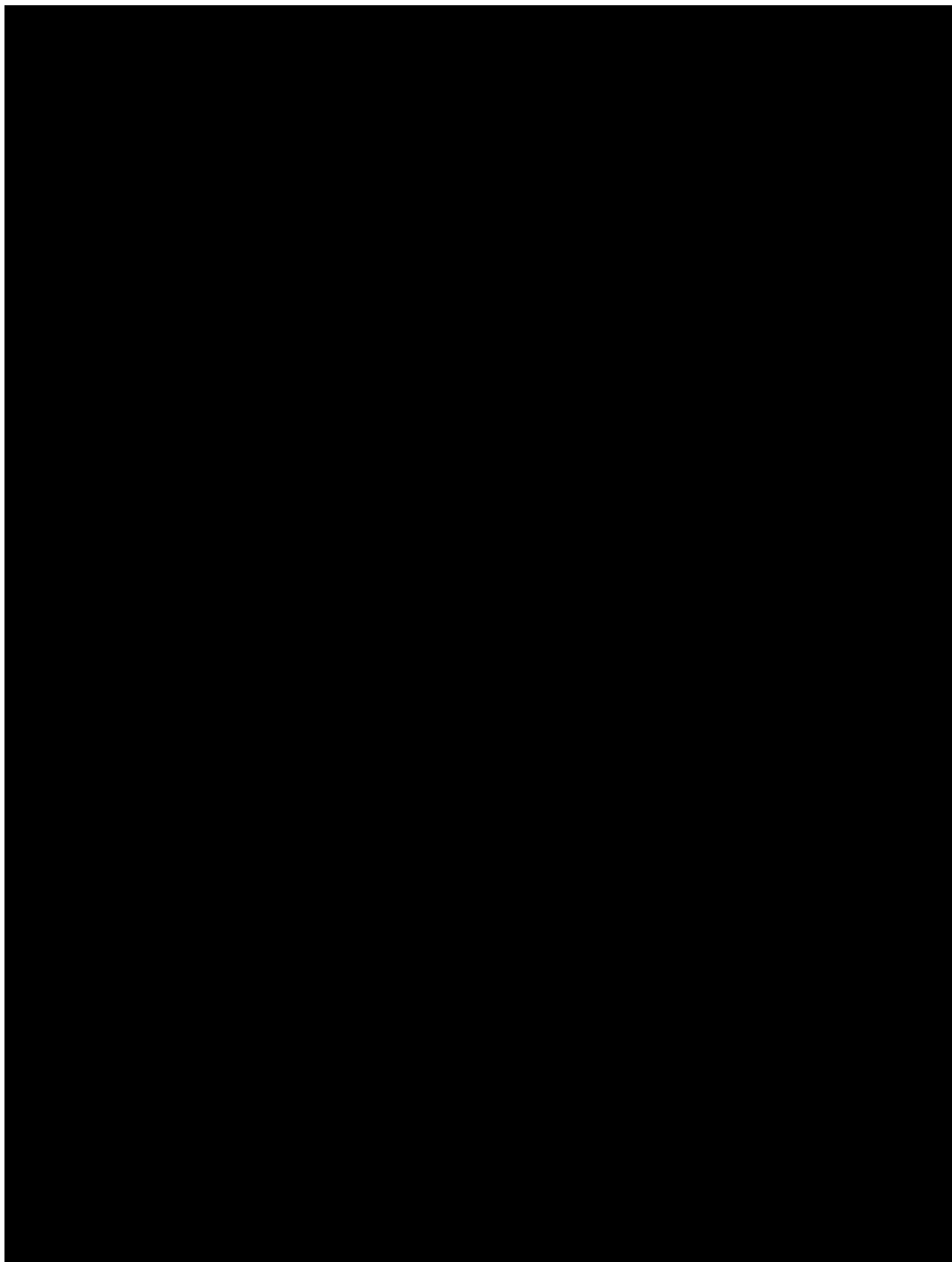


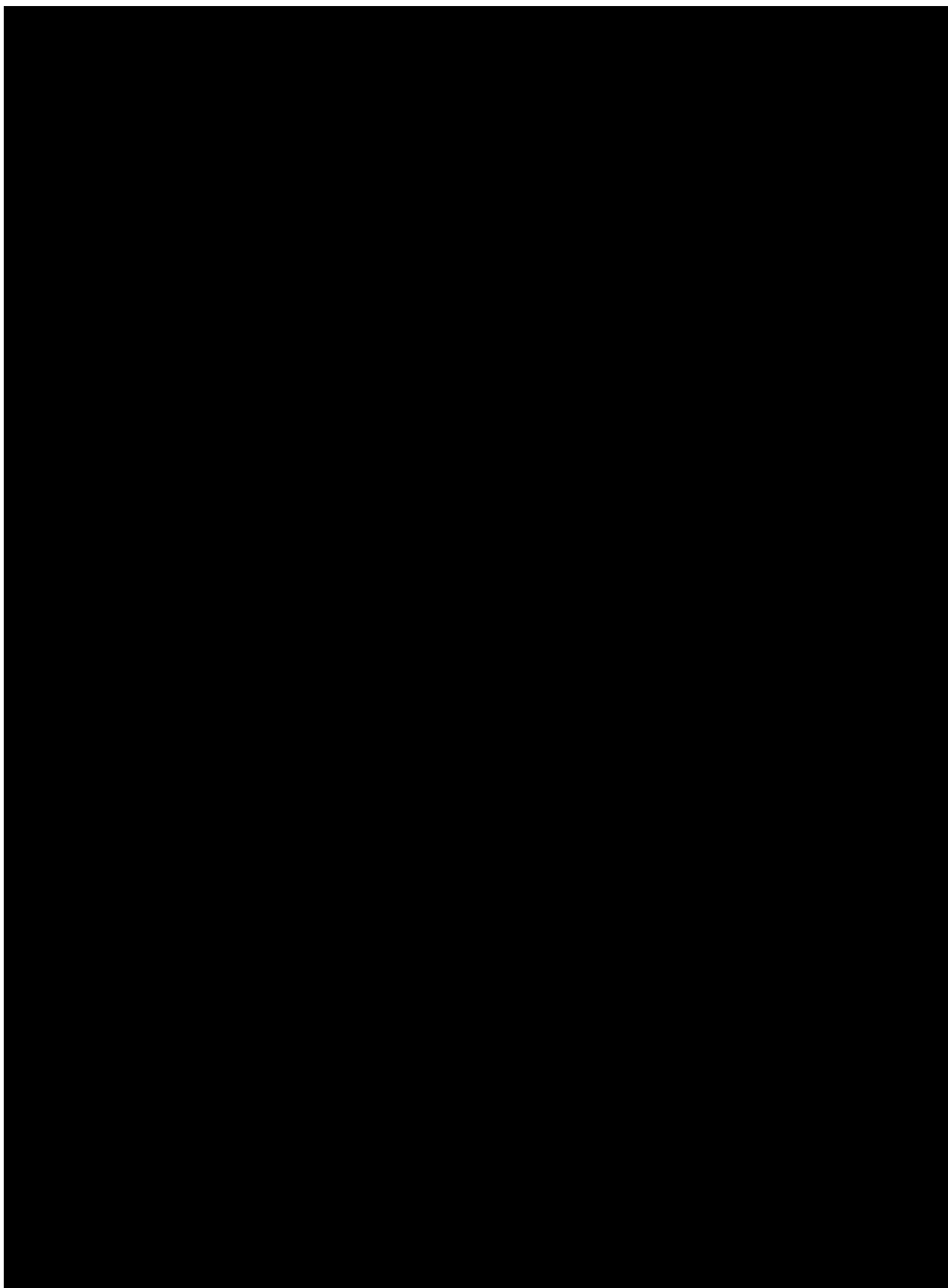
Pomimo tego, [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Ocena dopasowania parametrycznych funkcji OS została przedstawiona poniżej.

Tabela 3. Dopasowanie funkcji do danych OS.

	Durwalumab + GEM+CIS		GEM+CIS	
	AIC (ranga)	BIC (ranga)	AIC (ranga)	BIC (ranga)





Na podstawie przedstawionych informacji oraz danych z rejestru ENSCCA [66] (np. bardzo niski odsetek pacjentów z nieoperacyjnym rakiem żyjących po 5 latach od diagnozy – rysunek 4C i 4D publikacji [66]) w ramach analizy podstawowej dla grupy GEM+CIS uwzględniono [REDACTED]

Pozostałe funkcje testowano w analizie wrażliwości.

W przypadku grupy badanej (durwalumab) uwzględniono [REDACTED]

Pozostałe funkcje testowano w analizie wrażliwości.

Szczegółowe informacje na temat wartości parametrów dopasowanych funkcji przedstawiono w arkuszu „data_curves” modelu dołączonego do opracowania.

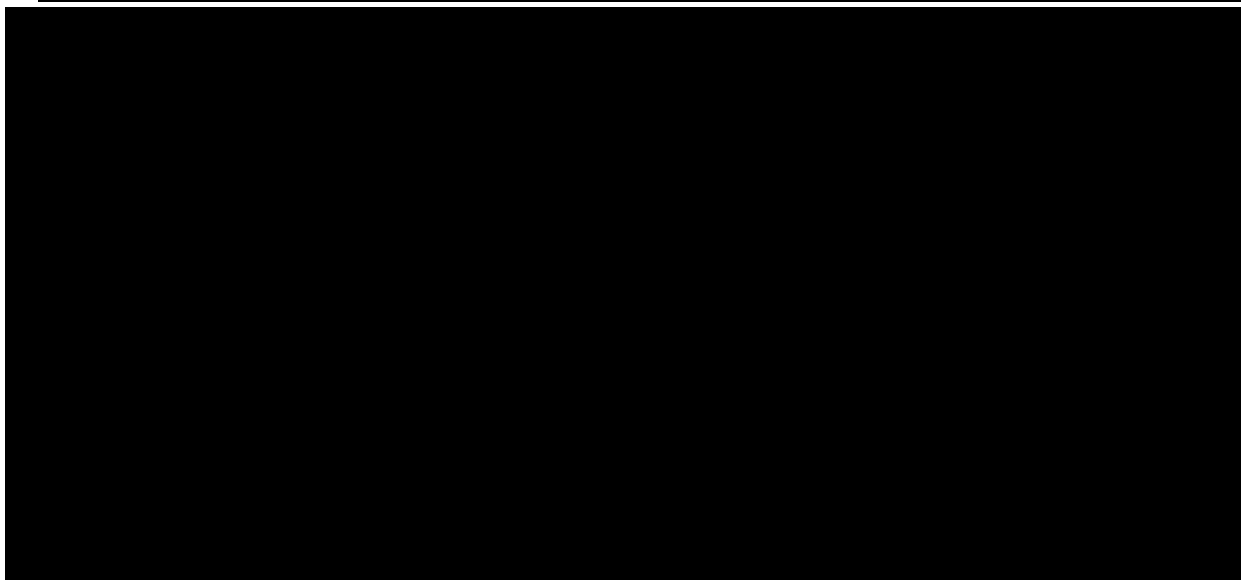
Model uwzględnia również korektę przeżycia całkowitego na podstawie danych dotyczących osób z populacji generalnej Polski [46]. Dane te zostały wykorzystane jako [REDACTED]

3.5.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)

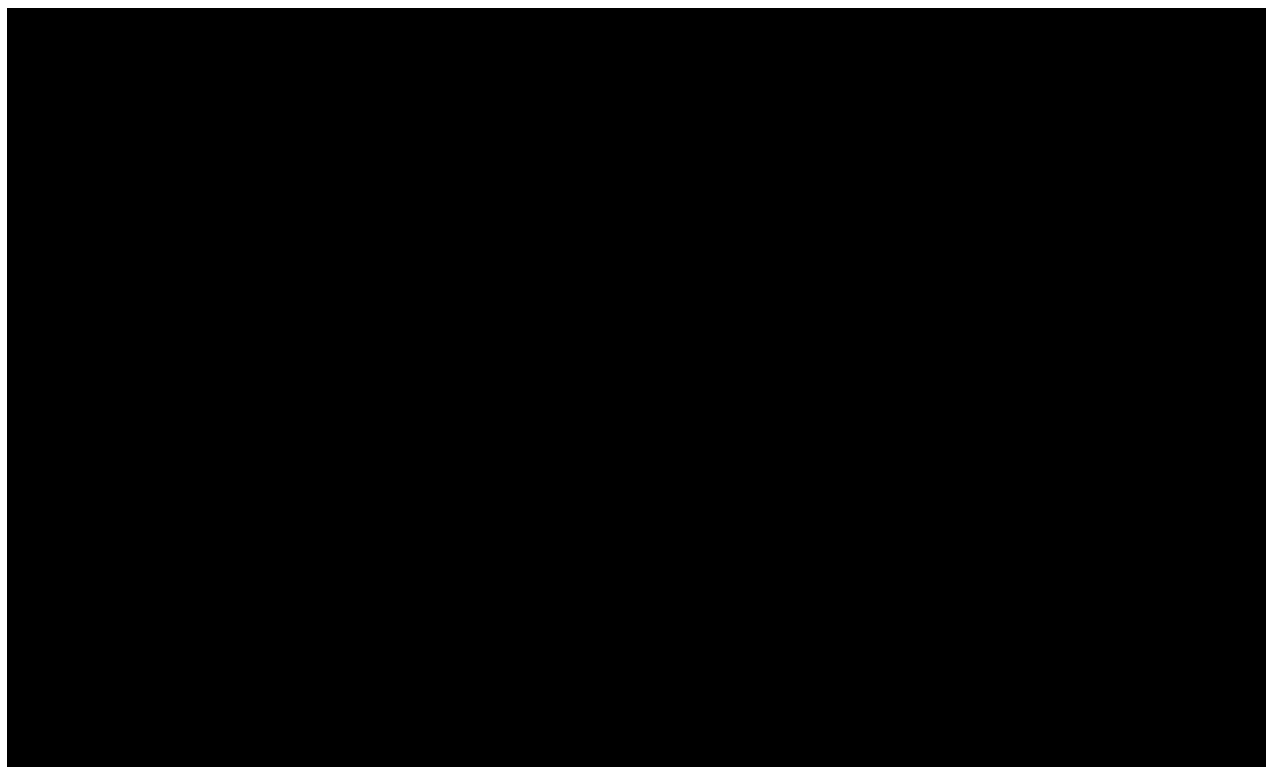
Informacje na temat wykorzystanych danych PFS z badania TOPAZ-1 przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Informacje na temat danych PFS wykorzystanych przy ekstrapolacji.

	Liczba zdarzeń (%)	Mediana czasu do zdarzenia (miesiące)
Durwalumab + GEM+CIS (n = 341)	[REDACTED]	[REDACTED]
GEM+CIS (n=344)	[REDACTED]	[REDACTED]



Ocena proporcjonalności hazardów w grupach durwalumabu i GEM+CIS została przedstawiona poniżej.



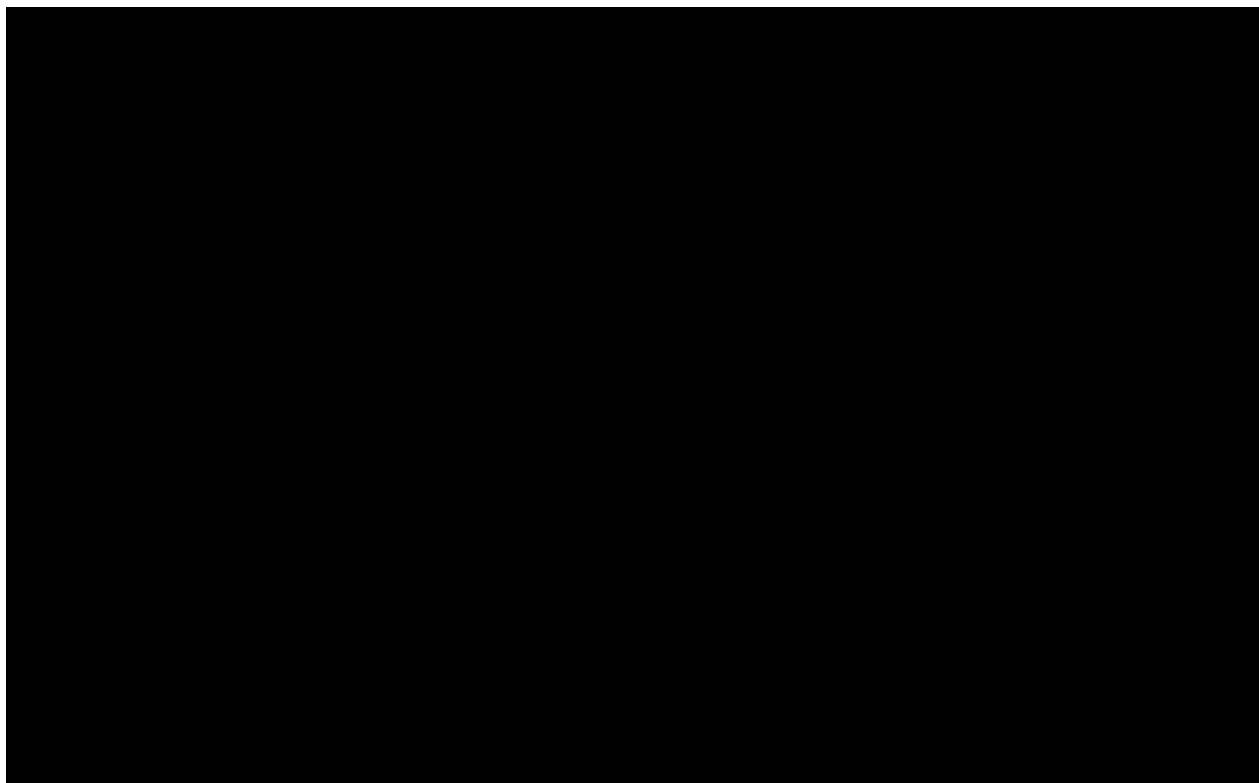
Ocena dopasowania parametrycznych funkcji PFS została przedstawiona poniżej.



Tabela 5. Dopasowanie funkcji do danych PFS.

	Durwalumab		GEM+CIS	
	AIC (ranga)	BIC (ranga)	AIC (ranga)	BIC (ranga)

--	--	--	--	--



Zaobserwowano, że najlepiej dopasowanymi funkcjami były [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] Pozostałe funkcje testowano w analizie
wrażliwości.

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

Szczegółowe informacja na temat wartości parametrów dopasowanych funkcji przedstawiono w arkuszu „data_curves” modelu dołączonego do opracowania.

3.5.3. KOLEJNE LINIE LECZENIA

Nie ma standardu postępowania z pacjentem z analizowanej populacji po wystąpieniu progresji. Część pacjentów nie podejmuje dalszego leczenia. [redacted]

[Redacted text block]

Charakter kolejnych linii leczenia został określony również na podstawie danych z badania TOPAZ-1.

[Redacted text block]

Odsetek wykorzystania poszczególnych schematów leczenia kolejnych linii przedstawiono poniżej.

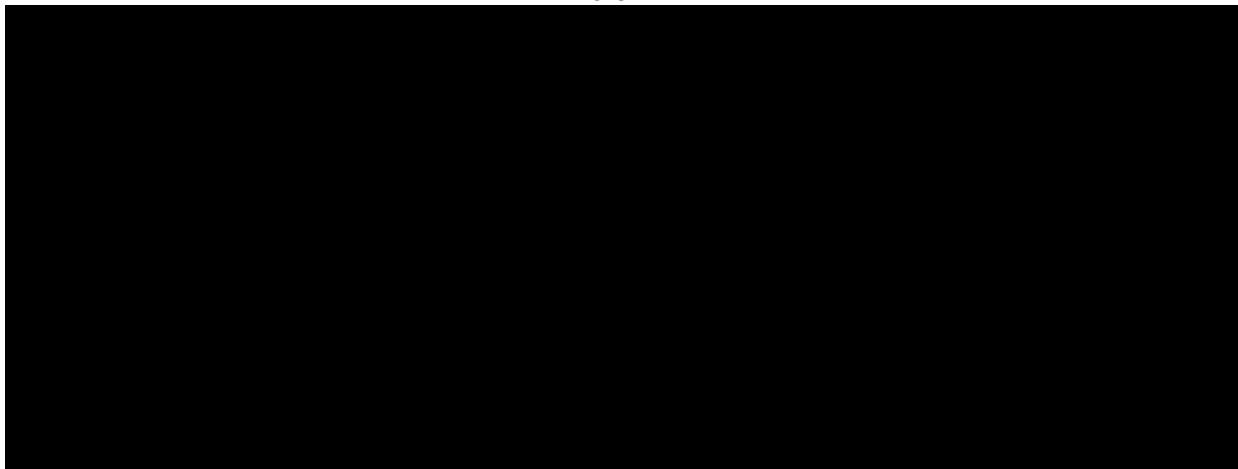
Tabela 6. Schematy leczenia kolejnych linii. Dane z badania TOPAZ-1.

[Redacted table content]

Uwzględniono standardowe dawkowanie leków w kolejnych liniach. W przypadku niwolumabu przyjęto dawkowanie jak w badaniu [84]. Średni okres stosowania leków określono na podstawie opublikowanych informacji i danych z badania TOPAZ-1.

Wykorzystane w opracowaniu informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

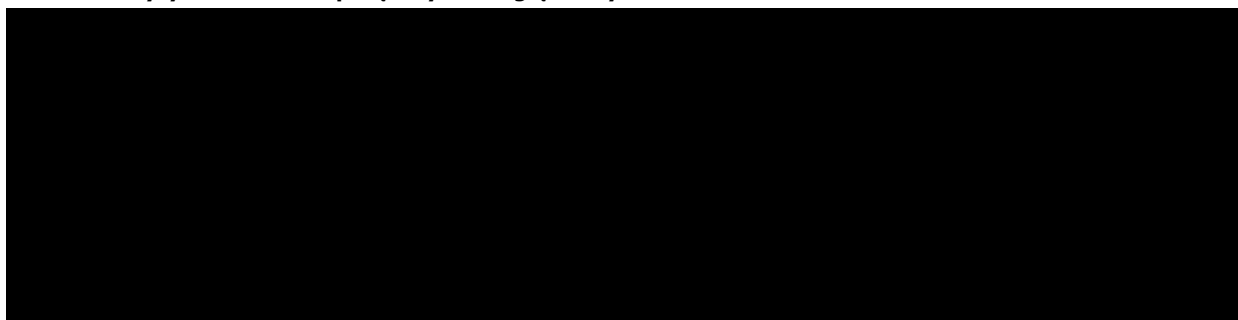
Tabela 7. Dawkowanie i okres stosowania leków kolejnych linii



3.5.4. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Ryzyko występowania zdarzenia niepożądanego w porównywanych grupach oceniono na podstawie wyników badania TOPAZ-1 – tabela poniżej.

Tabela 8. Ryzyko zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

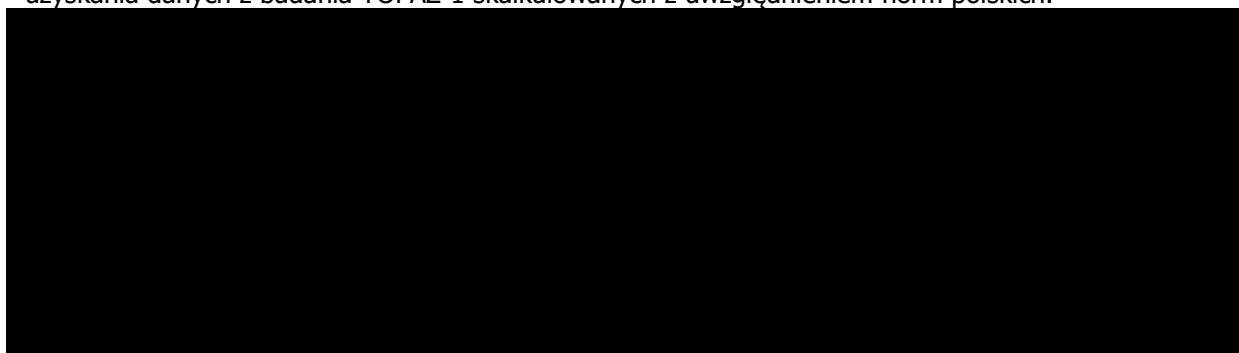


3.5.5. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z rakiem dróg żółciowych (por. rozdział 12.1.). W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno źródło informacji dotyczące tych pacjentów – wyniki regresji danych kwestionariusza EQ-5D uczestników badania TOPAZ-1. Pozostałe odnalezione źródła danych [76], [77] były analizami ekonomicznymi dla wnioskowanej technologii przyjmującymi wagi użyteczności pacjentów z rakiem dróg żółciowych na poziomie wag dla pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

Mając na uwadze brak innych źródeł dotyczących wnioskowanej populacji, w opracowaniu uwzględniono dane z badania TOPAZ-1.

Wykorzystano wyniki analizy regresji danych EQ-5D-5L z normami kanadyjskimi. Nie było możliwości uzyskania danych z badania TOPAZ-1 skalkulowanych z uwzględnieniem norm polskich.



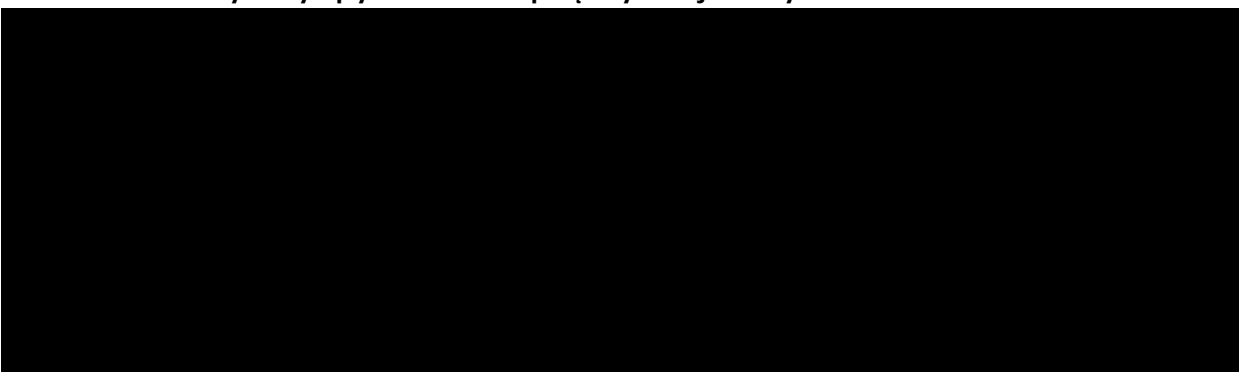
W ramach analizy wrażliwości testowano również: wstępne szacunki wag użyteczności (indeksy EQ-5D-5L) z normami brytyjskimi oraz wstępne szacunki indeksów EQ-5D-3L określone dla warunków brytyjskich z wykorzystaniem metody *crosswalk*.

Mając na uwadze stosunkowo krótki okres oczekiwanej dalszej długości życia pacjentów z analizowanej populacji w ramach analizy podstawowej pominięto korektę wysokości wag użyteczności względem wieku obserwowanej kohorty. W analizie wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia różnych metod tej korekty na wyniki analizy z uwzględnieniem danych z badania [47].

W ramach analizy uwzględniono dodatkowo wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji. Zakres wpływu (tj. redukcja wagi użyteczności) oraz okres manifestacji tego wpływu określono na podstawie założeń modelu oryginalnego wykorzystującego parametry stosowane w modelach ocenianych w warunkach brytyjskich [75] oraz założenia.

Wykorzystane informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Parametry oceny wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia.



3.5.6. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy kosztów-użyteczności uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu. Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby 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:

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.7. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA). Model zawiera nowe funkcje tablic dynamicznych. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365).

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 oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). 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 niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł danych 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 produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) z gemcytabiną i cisplatyną oraz samej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną wśród dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

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

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano mierzalnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach klinicznych, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

[REDACTED]

Koszt leków refundowanych określono na poziomie: średniego kosztu w 2022 roku (niwolumab, pembrolizumab) [42], [43], limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w czerwcu 2023 roku [49] (dane dostępne we wrześniu 2023 roku).

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].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania – algorytm wykorzystany przy ocenie większości kategorii kosztu.

Ww. dane następnie posłużyły do określenia 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 dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze [REDACTED] „Dosing & Admin”, „HCRU”, „Subsequent Treatments”, „Unit Costs” i „PL_data”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Dane kosztowe zebrano w kwietniu 2023 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

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

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „PL_data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 10. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	Kod produktu	Nazwa	Koszt, NFZ	Źródło
-	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[59]
-	5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00 PLN	[58]
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00 PLN	[60]
G26F	5.51.01.0007046	Choroby dróg żółciowych < 66 r.ż.	1 771,00 PLN	[61]
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988,00 PLN	[61]
G28	5.51.01.0007028	Nowotwory dróg żółciowych	4 133,00 PLN	[61]
W12	5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 PLN	[63]
-	5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00 PLN	[62]

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków przedstawione poniżej.

Tabela 11. Uwzględnione koszty jednostkowe leków, w PLN.

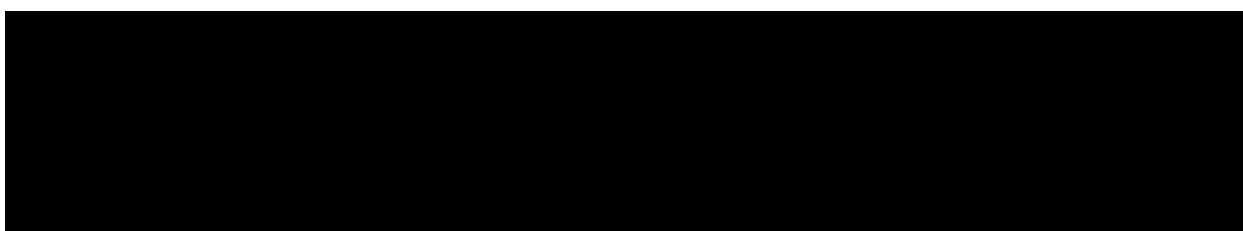
	Koszt, NFZ	Źródło	
Koszt 1 mg substancji czynnych:	Gemcitabinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	0,0459 PLN	czerwiec 2023 [49]
	Cisplatinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	0,4744 PLN	czerwiec 2023 [49]
	Oxaliplatinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	0,3472 PLN	czerwiec 2023 [49]
	Carboplatinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	0,2068 PLN	czerwiec 2023 [49]
	Fluorouracilum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	0,0136 PLN	czerwiec 2023 [49]
	Irinotecani hydrochloridum trihydricum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	0,2200 PLN	czerwiec 2023 [49]
	Capecitabinum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	0,0030 PLN	czerwiec 2023 [49]
	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	0,2948 PLN	część C [37]
	Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	36,8091 PLN	2022 [42], [43]
	Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	69,3708 PLN	2022 [42], [43]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

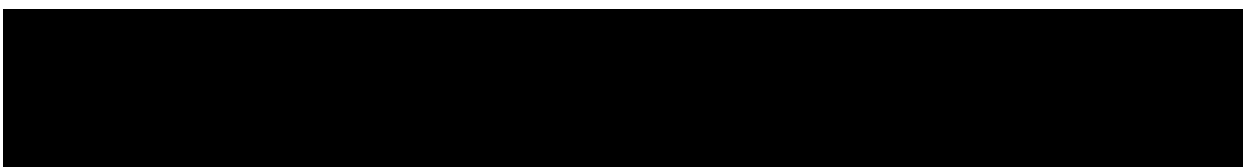
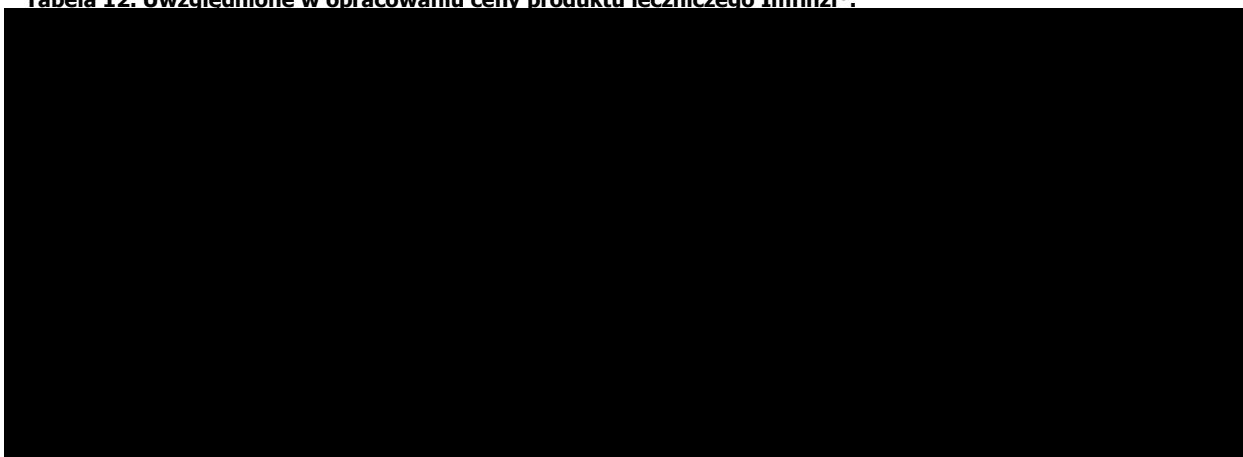
3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1218.0, Durwalumab” (por. rozdział 2.1).



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

Tabela 12. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Imfinzi®.



3.6.3. KOSZT PODAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA I LINII

Koszt podawania leków w ramach proponowanego programu lekowego (grupa durwalumabu) i samej chemioterapii (komparator) określono z uwzględnieniem odpowiednio produktów rozliczeniowych: 5.08.07.0000003 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN) [59] i 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (557 PLN) [60].

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz w aktualnie realizowanym programie lekowym dla durwalumabu w opracowaniu założono, że aktualny roczny ryczałt za diagnostykę w programie leczenia raka płuca [58] dotyczyć będzie również programu realizowanego dla wnioskowanej technologii wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych (5.08.08.0000011 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej”).

Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym wynosił 3 927,00 PLN [58] i został przypisany wyłącznie do pacjentów kontynuujących leczenie durwalumabem.

3.6.4. KOSZT CHEMIOTERAPII 1. LINII I LECZENIA KOLEJNYCH LINII

Przy ocenie kosztów chemioterapii 1. linii (gemcytabina, cisplatyna) wykorzystano dawkowanie tych leków z badania TOPAZ-1 (szczegóły w rozdziale 2.2.).

Koszt gemcytabiny i cisplatyny został określony na podstawie danych NFZ dotyczących średniego kosztu substancji czynnych w styczniu 2023 [49].

Kalkulacja kosztu chemioterapii I linii została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 13. Koszt chemioterapii I linii.

Grupa	Lek	Średnia dawka na podanie	Liczba podań w cyklu	Koszt 1 mg [49]	Średni koszt leków w cyklu
Z durwalumabem	Gemcytabina	1563,3 mg	2	0,0452 PLN	141,36 PLN
	Cisplatyna	39,3 mg	2	0,4802 PLN	37,783 PLN
	Suma				
Bez durwalumabu	Gemcytabina	1549,4 mg	2	0,0452 PLN	140,11 PLN
	Cisplatyna	38,7 mg	2	0,4802 PLN	37,19 PLN
	Suma				

W okresie podawania chemioterapii I linii do ww. kosztu doliczono również koszt podawania zgodnie z informacjami przedstawionymi w poprzednim rozdziale (1 043,72 PLN/cykl w grupie wnioskowanej technologii oraz 1 114,00 PLN/cykl w grupie komparatora).

W opracowaniu uwzględniono koszt kolejnych linii leczenia określony na podstawie dostępnych informacji z badania TOPAZ-1 oraz opublikowanych informacji (por. rozdział 3.5.3.).

Koszt leków kolejnych linii określono na poziomie: średniego kosztu w 2022 roku (niwolumab, pembrolizumab) [42], [43] i założenia o refundacji za zgodą płatnika w analizowanym wskazaniu, limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w czerwcu 2023 roku [49] w przypadku pozostałych leków.

Koszt podawania leków kolejnych linii określono na podstawie liczby podań leku dożylnego w danym tygodniu cyklu (zgodnie z przyjętym dawkowaniem – por. rozdział 3.5.3.) oraz kosztu produktu rozliczeniowego NFZ o kodzie 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (557 PLN) [60].

Summaryczne koszty tygodniowe kolejnych linii leczenia przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszach „Dosing & Admin” i „Subsequent Treatments” modelu).

Tabela 14. Tygodniowy koszt leczenia kolejnych linii.

	Koszt leków	Koszt podawania
FOLFOX, FOLFIRI	167,76 PLN	278,50 PLN
Chemioterapia oparta na platynie	60,38 PLN	371,33 PLN
Chemioterapia oparta na kapecytabinie	27,01 PLN	185,67 PLN
Niwolumab lub pembrolizumab (za zgodą płatnika)	4 520,91 PLN	301,71 PLN

W celu określenia całkowitego kosztu leczenia kolejnej linii ww. koszt pomnożono przez średni okres leczenia (por. rozdział 3.5.3.).

W obliczeniach pominięto koszt niewykorzystanej części leków z uwagi na sposób rozliczania tych leków w warunkach polskich. Aspekt ten był testowany w analizie wrażliwości.

3.6.5. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [61].

Zdarzenie	Koszt, NFZ	Uwzględnione świadczenie
Neutropenia	2 988,00 PLN	JGP S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D70; http://jgp.uhc.com.pl/
Niedokrwistość	2 988,00 PLN	JGP S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/
Małopłytkowość	2 988,00 PLN	JGP S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D69.5
Zapalenie dróg żółciowych	1 771,00 PLN	JGP G26F; K83.0
Zmniejszenie liczby neutrofilii	2 988,00 PLN	założenie
Zmniejszenie liczby płytek krwi	2 988,00 PLN	JGP S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D69.6
Zmniejszenie liczby białych krwinek	2 988,00 PLN	JGP S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D72.8

3.6.6. KOSZT STANDARDOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

W opracowaniu uwzględniono konsultacje lekarskie, badania podstawowe i badania obrazowe, jako składniki dodatkowej opieki medycznej nad pacjentami z analizowanej populacji.

Z powodu braku informacji na temat zużycia zasobów medycznych w praktyce klinicznej w Polsce w opracowaniu uwzględniono założenia dotyczące innych modeli dla pacjentów z rakiem raka dróg żółciowych.

Uwzględnione miesięczne częstotliwości badań przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 16. Miesięczna częstotliwość wykorzystania zasobów medycznych w ramach standardowej opieki.

	„PFS”	„Progresja”
Konsultacje z lekarzem	1,44	0,72
Badania podstawowe (np. krwi)	W obrębie produktów rozliczeniowych dotyczących konsultacji z lekarzem	W obrębie produktów rozliczeniowych dotyczących konsultacji z lekarzem
Tomografia komputerowa	0,33	0,33

W analizie podstawowej uwzględniono dane brytyjskie [61].

Mając na uwadze obecność diagnostyki w ramach programu lekowego oraz dodatkowe wizyty w szpitalu w celu podania pacjentom durwalumabu, wśród pacjentów z grupy durwalumabu w stanie „PFS” pominięto opiekę standardową.

Założono, że wizyty ambulatoryjne i badania podstawowe rozliczane będą w ramach grupy W12 (75 PLN) [63] a koszt badania obrazowego ustalono na poziomie kosztu świadczenia „TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym” (5.03.00.0000116; 481 PLN) [62].

W ramach analizy podstawowej określono, że miesięczny koszt opieki standardowej wynosił: 61,34 PLN (komparator) i 0 PLN (wnioskowana technologia) w stanie „PFS” oraz 48,92 PLN w stanie „Progresja” (wnioskowana technologia i komparator).

Mając na uwadze niekorzystne rokowania pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono dodatkowo hospitalizację pacjenta w momencie wystąpienia progresji choroby. Koszt tej hospitalizacji określono na poziomie 4 133 PLN (hospitalizacja w grupie G28) [61].

3.6.7. KOSZT OPIEKI KOŃCA ŻYCIA

Ze względu na dożywotni horyzont czasowy w którym zgon wystąpi u praktycznie wszystkich pacjentów (w ramach modelowania), w ramach analizy pominięto koszt opieki końca życia. Aspekt ten należy traktować jako konserwatywne podejście, gdyż w grupie wnioskowanej technologii koszt ten byłby ponoszony później niż w przypadku komparatora. Przekładałoby się to na niewielkie oszczędności po zastosowaniu durwalumabu.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt opieki końca życia oceniony w analogiczny sposób jak w modelu przedkładanym Agencji w 2021 roku [89]. Raportowany dla 2017 roku koszt opieki końca życia na poziomie 12 638,06 PLN [89] zaktualizowano do wartości z 2023 roku z uwzględnieniem rocznych wskaźników ogólnych cen towarów i usług wg danych GUS [90]. Uwzględniono koszt na poziomie 16 330,48 PLN (szczegóły w arkuszu „PL_data” modelu).

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3] a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz komplementarne do tego scenariusza wartości stóp dyskontowych (+100% wartości z analizy podstawowej, tj. 7% i 10% dla odpowiednio stopy dyskontowanej dla efektów i stopy dyskontowej dla kosztów).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabelach poniżej.

Tabela 17. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności.

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy: 10 - 30 lat	10 lat
DSA 02		30 lat
DSA 03	Stopy dyskontowe $\pm 100\%$	-100% (0%)
DSA 04		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 05	Charakterystyki wejściowe populacji chorych: 95% CI	95% LCI
DSA 06		95% UCI
DSA 07	Rozkłady PFS: wnioskowana technologia	<i>Exponential</i>
DSA 08		<i>Weibull</i>
DSA 09		<i>Lognormal</i>
DSA 10		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 11		<i>Loglogistic</i>
DSA 12		<i>Gompertz</i>
DSA 13		<i>Gamma</i>
DSA 14		<i>Spline Hazard (1 Knot)</i>
DSA 15		<i>Spline Hazard (2 Knots)</i>
DSA 16		<i>Spline Hazard (3 Knots)</i>
DSA 17		<i>Spline Odds (1 Knot)</i>
DSA 18		<i>Spline Odds (2 Knots)</i>
DSA 19		<i>Spline Odds (3 Knots)</i>
DSA 20		<i>Spline Normal (1 Knot)</i>
DSA 21		<i>Spline Normal (2 Knots)</i>
DSA 22		<i>Spline Normal (3 Knots)</i>
DSA 23		Rozkłady PFS: komparator
DSA 24	<i>Weibull</i>	
DSA 25	<i>Lognormal</i>	
DSA 26	<i>Generalised Gamma</i>	
DSA 27	<i>Loglogistic</i>	
DSA 28	<i>Gompertz</i>	
DSA 29	<i>Gamma</i>	
DSA 30	<i>Spline Hazard (1 Knot)</i>	

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 31		<i>Spline Hazard (2 Knots)</i>
DSA 32		<i>Spline Hazard (3 Knots)</i>
DSA 33		<i>Spline Odds (1 Knot)</i>
DSA 34		<i>Spline Odds (2 Knots)</i>
DSA 35		<i>Spline Odds (3 Knots)</i>
DSA 36		<i>Spline Normal (1 Knot)</i>
DSA 37		<i>Spline Normal (2 Knots)</i>
DSA 38		<i>Spline Normal (3 Knots)</i>
DSA 39	Rozkłady OS: wnioskowana technologia	<i>Exponential</i>
DSA 40		<i>Weibull</i>
DSA 41		<i>Lognormal</i>
DSA 42		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 43		<i>Loglogistic</i>
DSA 44		<i>Gompertz</i>
DSA 45		<i>Gamma</i>
DSA 46		<i>Spline Hazard (1 Knot)</i>
DSA 47		<i>Spline Hazard (2 Knots)</i>
DSA 48		<i>Spline Hazard (3 Knots)</i>
DSA 49		<i>Spline Odds (1 Knot)</i>
DSA 50		<i>Spline Odds (2 Knots)</i>
DSA 51		<i>Spline Odds (3 Knots)</i>
DSA 52		<i>Spline Normal (1 Knot)</i>
DSA 53		<i>Spline Normal (2 Knots)</i>
DSA 54		<i>Spline Normal (3 Knots)</i>
DSA 55	Rozkłady OS: komparator	<i>Exponential</i>
DSA 56		<i>Weibull</i>
DSA 57		<i>Lognormal</i>
DSA 58		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 59		<i>Loglogistic</i>
DSA 60		<i>Gompertz</i>
DSA 61		<i>Gamma</i>
DSA 62		<i>Spline Hazard (1 Knot)</i>
DSA 63		<i>Spline Hazard (2 Knots)</i>
DSA 64		<i>Spline Hazard (3 Knots)</i>
DSA 65		<i>Spline Odds (1 Knot)</i>
DSA 66		<i>Spline Odds (2 Knots)</i>
DSA 67		<i>Spline Odds (3 Knots)</i>
DSA 68		<i>Spline Normal (1 Knot)</i>
DSA 69		<i>Spline Normal (2 Knots)</i>
DSA 70		<i>Spline Normal (3 Knots)</i>
DSA 71	Opcjonalna data odcięcia danych OS	August 2021 data-cut
DSA 72		February 2022 data-cut
DSA 73	Dane Kaplana-Meiera do 15 miesiąca obserwacji	
DSA 74	Spadek dodatkowego efektu OS po 60 mies. i jego brak po 90 mies.	
DSA 75	Bazowe ryzyko zgonu: pominięte / uwzględnione	pominięte

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 76		uwzględnione
DSA 77	Koszt niewykorzystanych części fiołki leków: pominięty / uwzględniony	pominięty
DSA 78		uwzględniony
DSA 79	Pominięcie kosztu zdarzeń niepożądanych	
DSA 80	Pominięcie kosztu opieki standardowej	
DSA 81	Pominięcie kosztu podawania i monitorowania leczenia	
DSA 82	Ryzyko zdarzeń niepożądanych - wnioskowana technologia: 95% CI	95% LCI
DSA 83		95% UCI
DSA 84	Ryzyko zdarzeń niepożądanych - komparator: 95% CI	95% LCI
DSA 85		95% UCI
DSA 86	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	<i>TOPAZ-1 EQ5D-5L Canadian utilities</i>
DSA 87		<i>TOPAZ-1 EQ5D-5L UK utilities 'crosswalked' to EQ-5D-3L using the Hernández Alava et al. 2017 algorithm</i>
DSA 88		Ye 2023 [77]
DSA 89		Zhao 2023 [76]
DSA 90		<i>TOPAZ-1 EQ5D-5L UK utilities</i>
DSA 91	Opcjonalna metoda oceny QALY	<i>Health state</i>
DSA 92		<i>Treatment discontinuation state</i>
DSA 93	Korekta wag użyteczności względem wieku	<i>None</i>
DSA 94		<i>Age-based multiplier</i>
DSA 95		<i>Age-based decrement</i>
DSA 96		<i>Age-based cap</i>
DSA 97	Wpływ zdarzeń niepożądanych na użyteczność $\pm 100\%$	-100% (0%)
DSA 98		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 99	Ocena kosztu leczenia na podstawie TTD	
DSA 100	RDI dla wnioskowanej technologii = 100%	
DSA 101	Koszt progresji $\pm 100\%$	-100% (0%)
DSA 102		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 103	Zasoby opieki standardowej $\pm 100\%$	-100% (0%)
DSA 104		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 105	Odsetek kolejnych linii: 95% CI	95% LCI
DSA 106		95% UCI
DSA 107	Brak kolejnych linii	
DSA 108	Koszt opieki końca życia na podstawie [89], [90]	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu około $\pm 30\%$ wartości parametru (SE na poziomie 15%) w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiającym określenie 95% CI. W przypadku parametrów, dla których nie było możliwe precyzyjne określenie zakresu zmienności oraz parametrów odpowiadających za aspekty jednoznacznie niepotwierdzone na podstawie dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności w deterministycznej analizie wrażliwości ustalono zakres zmienności na poziomie $\pm 100\%$ wartości analizy podstawowej (tj. od 0 do dwukrotnej wartości przyjętej w analizie podstawowej).

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

W przypadku parametrów, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności przyjęto SE na poziomie 15% wartości tego parametru (zakres zmienności ustalony na poziomie 95% CI wynoszący około $\pm 30\%$ wartości podstawowej przy SE=15%).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Tabela 18. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywni (20 lat)	Wytyczne AOTMiT [1], założenia
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, od 1. cyklu analizy kosztów-użyteczności Brak dyskontowania w analizie minimalizacji kosztów (horyzont czasowy <12 miesiąca)	
Próg opłacalności	175 926 PLN za dodatkowy QALY	
Perspektywa ekonomiczna	Płatnik publiczny = płatnik publiczny i świadczeniobiorca	
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności	TOPAZ-1 [68], analiza kliniczna [41]
Koszt wnioskowanej technologii	[REDACTED]	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37]; Wnioskodawca
Wejściowe charakterystyki chorych	[REDACTED]	Badanie TOPAZ-1 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej)
Koszt niewykorzystanej części opakowań leków	Pominięto	Założenia modelu analizy ekonomicznej
Ekstrapolacja OS i PFS	Parametryczne funkcje przeżycia dopasowane do wyników badania TOPAZ-1 [REDACTED]	Badanie TOPAZ-1 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej) Tablice trwania życia w 2021, GUS [46]

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	[Redacted]	[Redacted]
Dawkowanie wnioskowanej technologii i komparatora	[Redacted]	[Redacted]
Dawkowanie i rodzaj terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia	[Redacted]	[Redacted]

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																				
Koszt podawania leków dożylnych	486,72 PLN za podanie w programie lekowym 557 PLN za podanie wyłącznie chemioterapii Koszt monitorowania na poziomie kosztu diagnostyki w programie B.6., tj. 3 927 PLN rocznie (tylko durwalumab)	Założenia, [58], [59], [60]																				
Koszt 1mg leków refundowanych	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Gemcytabina</td> <td>0,0459 PLN</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna</td> <td>0,4744 PLN</td> </tr> <tr> <td>Oksaliplatyna</td> <td>0,3472 PLN</td> </tr> <tr> <td>Karboplatyna</td> <td>0,2068 PLN</td> </tr> <tr> <td>Fluorouracyl</td> <td>0,0136 PLN</td> </tr> <tr> <td>Irynotekan</td> <td>0,2200 PLN</td> </tr> <tr> <td>Kapecytabina</td> <td>0,0030 PLN</td> </tr> <tr> <td><i>Acidum levofolinicum</i></td> <td>0,2948 PLN</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>36,8091 PLN</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>69,3708 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Gemcytabina	0,0459 PLN	Cisplatyna	0,4744 PLN	Oksaliplatyna	0,3472 PLN	Karboplatyna	0,2068 PLN	Fluorouracyl	0,0136 PLN	Irynotekan	0,2200 PLN	Kapecytabina	0,0030 PLN	<i>Acidum levofolinicum</i>	0,2948 PLN	Niwolumab	36,8091 PLN	Pembrolizumab	69,3708 PLN	czerwiec 2023 [49]; Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37]; 2022 [42], [43]
Gemcytabina	0,0459 PLN																					
Cisplatyna	0,4744 PLN																					
Oksaliplatyna	0,3472 PLN																					
Karboplatyna	0,2068 PLN																					
Fluorouracyl	0,0136 PLN																					
Irynotekan	0,2200 PLN																					
Kapecytabina	0,0030 PLN																					
<i>Acidum levofolinicum</i>	0,2948 PLN																					
Niwolumab	36,8091 PLN																					
Pembrolizumab	69,3708 PLN																					

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło														
Koszt opieki standardowej	<p>Koszt w momencie progresji: 4 133 PLN (hospitalizacja w grupie G28)</p> <p>Zużycie zasobów medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tomografia komputerowa: 0,33 na miesiąc (stan „PFS” i stan „Progresja”) • konsultacja onkologiczna: 1,44 na mies. (stan „PFS”) lub 0,72 na mies. (stan „Progresja”) <p>W grupie durwalumabu brak ww. kosztów (uwzględnione w ryczałcie za diagnostykę)</p> <p>Koszt tomografii komputerowej: 481 PLN (5.03.00.0000116) Koszt konsultacji onkologicznej: 75 PLN (W12)</p>	<p>[61]</p> <p>Dane UK dostarczone wraz z modelem</p> <p>Założenie</p> <p>[62] [63]</p>														
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Niedokrwistość</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Małopłytkowość</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie dróg żółciowych</td> <td>1 771,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszenie liczby neutrofilii</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszenie liczby płytek krwi</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszenie liczby białych krwinek</td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Neutropenia	2 988,00 PLN	Niedokrwistość	2 988,00 PLN	Małopłytkowość	2 988,00 PLN	Zapalenie dróg żółciowych	1 771,00 PLN	Zmniejszenie liczby neutrofilii	2 988,00 PLN	Zmniejszenie liczby płytek krwi	2 988,00 PLN	Zmniejszenie liczby białych krwinek	2 988,00 PLN	<p>Założenia, [61]</p>
Neutropenia	2 988,00 PLN															
Niedokrwistość	2 988,00 PLN															
Małopłytkowość	2 988,00 PLN															
Zapalenie dróg żółciowych	1 771,00 PLN															
Zmniejszenie liczby neutrofilii	2 988,00 PLN															
Zmniejszenie liczby płytek krwi	2 988,00 PLN															
Zmniejszenie liczby białych krwinek	2 988,00 PLN															
Wagi użyteczności	<p>[REDACTED]</p> <p>Pominięto wpływ wieku na wysokość wag użyteczności</p>	<p>EQ-5D-5L, Kanada, TOPAZ-1</p>														
Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia	<p>[REDACTED]</p>	<p>[75], założenia</p>														

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło

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

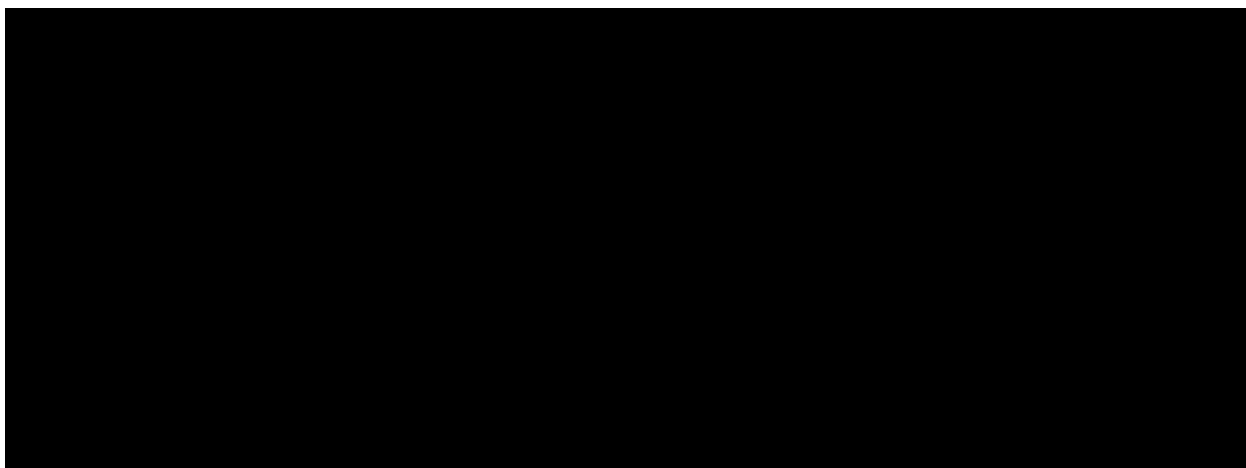
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej: zestawienie kosztów konsekwencji oraz analiza inkrementalna.

			Durwalumab + gemcytabina + cisplatyna	Gemcytabina + cisplatyna	Różnica
Niezdyskontowane efekty	Średnia liczba miesięcy	PFS	9,1	6,7	2,4
		OS	20,1	13,6	6,5
	Mediana liczby miesięcy	PFS	6,7	5,7	0,9
		OS	12,9	11,0	1,8
Zdyskontowane lata życia, LY		Przed progresją	0,73	0,54	0,19
		Po progresji	0,82	0,55	0,27
		łącznie	1,55	1,09	0,46
Zdyskontowane lata życia skorygowane o jakość, QALY		Przed progresją	0,62	0,46	0,16
		Po progresji	0,63	0,42	0,21
		Zdarzenia niepożądane	-0,0038	-0,0043	0,0005
		łącznie	1,25	0,88	0,37

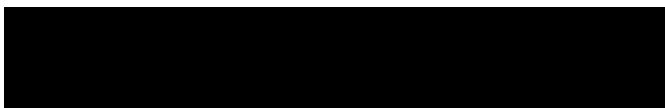


Przeprowadzone modelowanie wykazało, że dodanie durwalumabu do obecnego standardu postępowania z dorosłym pacjentem z rakiem dróg żółciowych spowoduje (wartości niezdyskontowane):

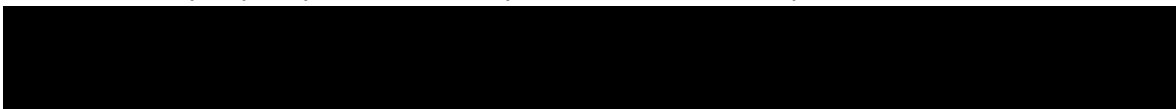
- przedłużenie życia wolnego od progresji średnio o 2,4 miesiące, tj. aż o 36% oczekiwanej średniej długości życia bez progresji pacjenta niestosującego durwalumabu;
- przedłużenie życia chorego średnio o 6,5 miesiąca, tj. aż o 48% oczekiwanej średniej długości życia pacjenta niestosującego durwalumabu.


W ramach analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem obserwacji o 0,46 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem obserwacji o 0,37 roku;



Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności określono na poziomie:



 od przyjętego progu opłacalności (175 926 PLN za dodatkowy QALY).

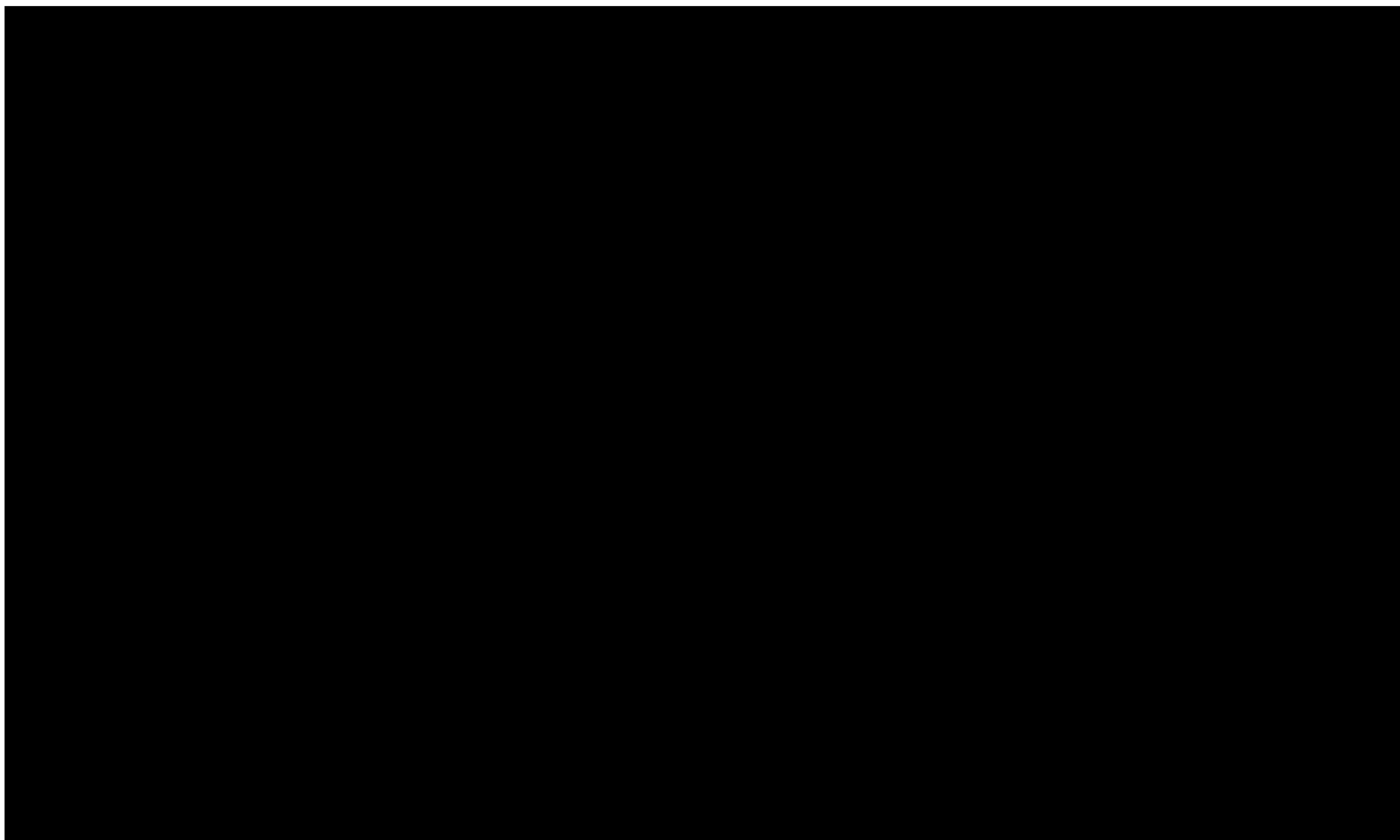
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

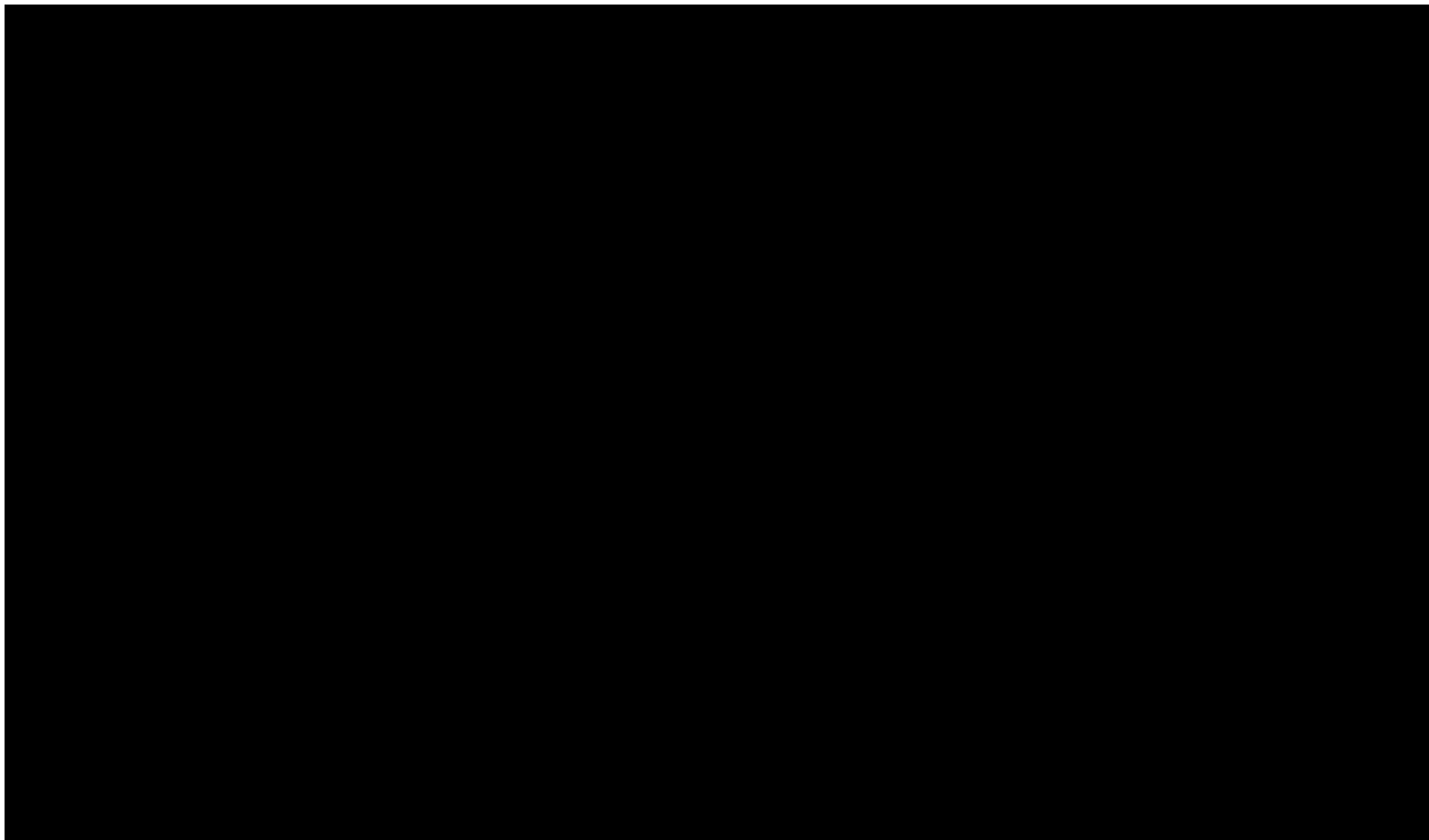
4.2.1. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „DSA” i „Tornado diagram” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.

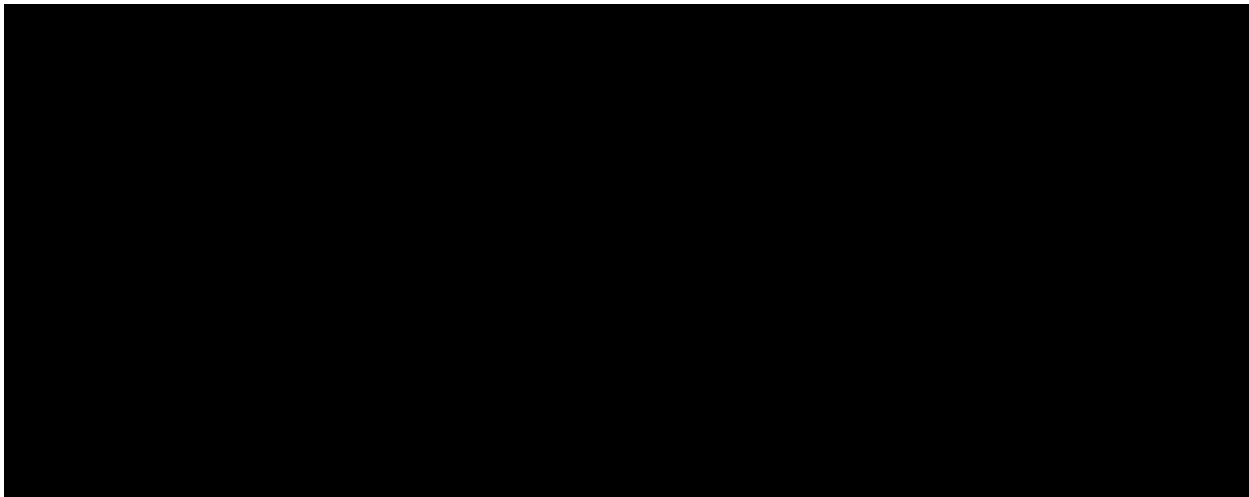
Przerywaną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY.





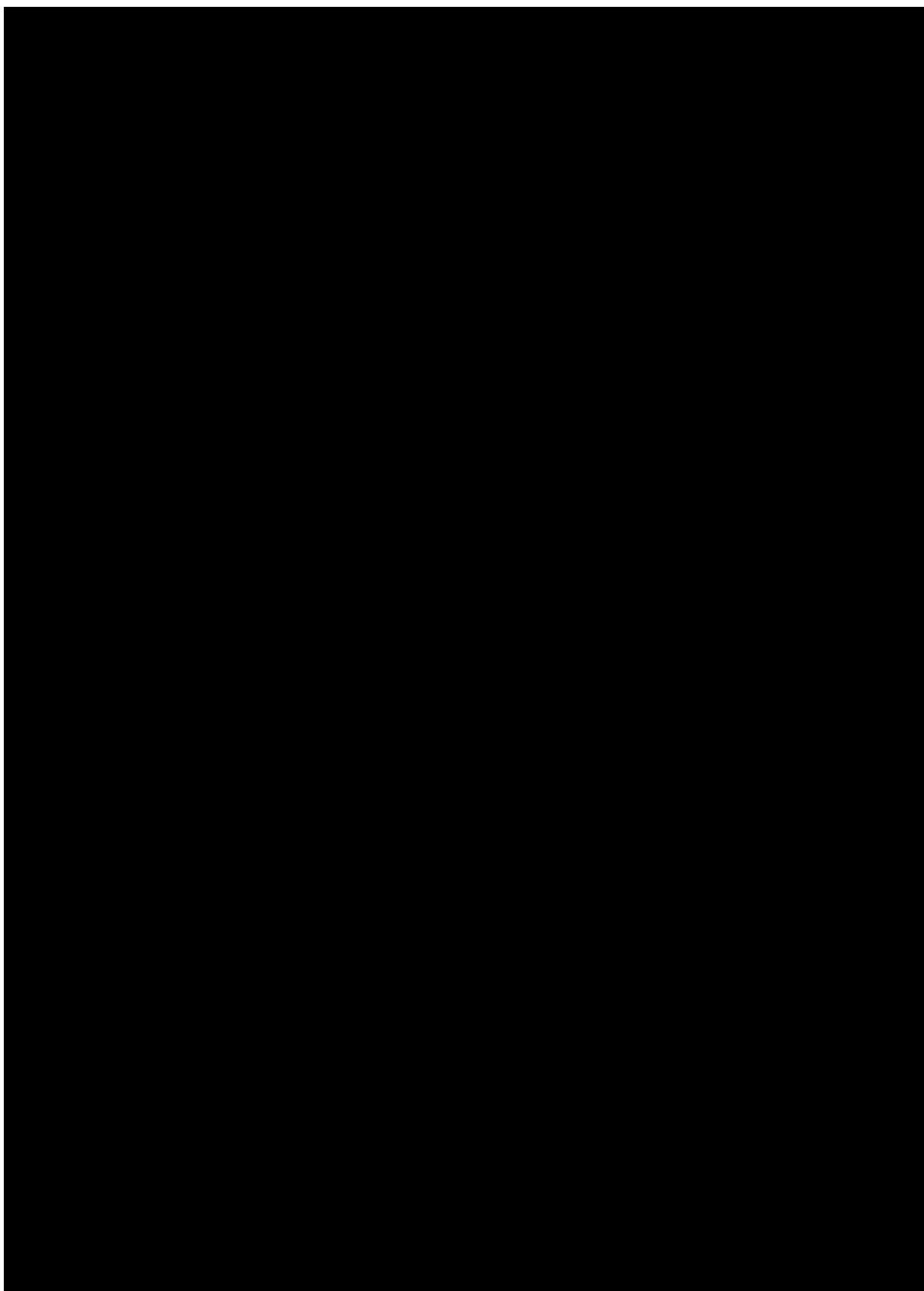
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

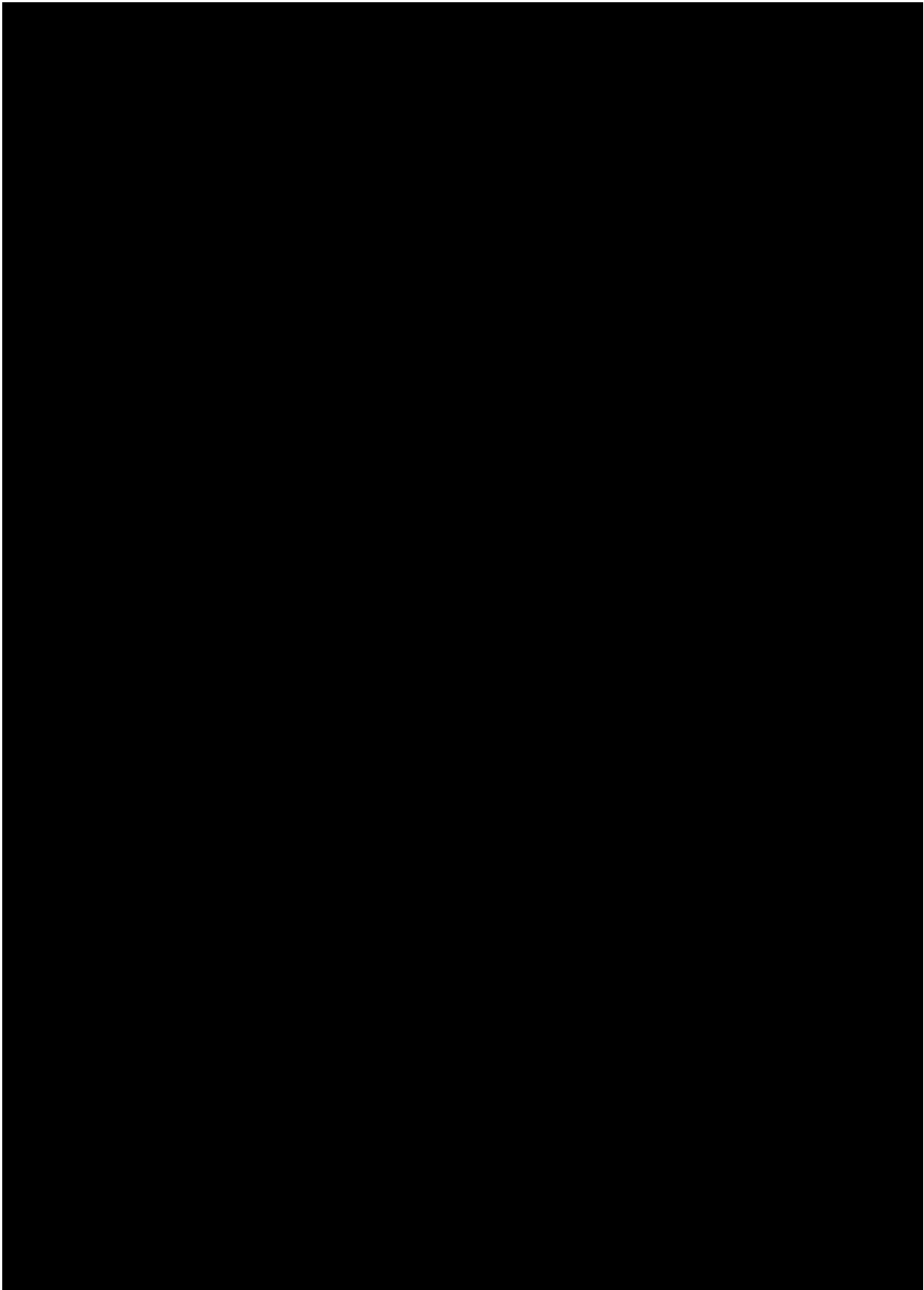
Nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej w przypadku realizacji wszystkich ze 108 scenariuszy analizy wrażliwości.



4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.





Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% LCI	95% UCI
Wariant z RSS				
QALY	Durwalumab + gemcytabina + cisplatyna	1,25	1,10	1,43
	Gemcytabina + cisplatyna	0,88	0,81	0,96
	Różnica	0,37	0,20	0,58
Wariant bez RSS				
QALY	Durwalumab + gemcytabina + cisplatyna	1,26	1,10	1,46
	Gemcytabina + cisplatyna	0,88	0,81	0,97
	Różnica	0,37	0,21	0,59

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

5. OGRANICZENIA ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia dostępnych danych klinicznych dla wnioskowanej technologii [41], ograniczenia związane z dostępnością danych dotyczących długoterminowych prognoz przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji (tj. brak danych które można by wykorzystać do weryfikacji poprawności przeprowadzonych ekstrapolacji danych z badania TOPAZ-1).

Ocena funkcji hazardów wystąpienia zgonu oraz analiza krzywych Kaplana-Meiera dla OS wskazuje, że efekt dodatkowy wnioskowanej technologii manifestuje się wśród pacjentów z analizowanej populacji z opóźnieniem [41]. W miarę wzrostu okresu obserwacji wzrastał dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii. Co więcej, dostarczone wraz z modelem informacje świadczą, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

mogło nieznacznie zawyżać wyniki zdrowotne w przypadku pacjentów w grupie kontrolnej badania TOPAZ-1 i w konsekwencji obniżyć obserwowany dodatkowy efekt wnioskowanej technologii.

Powyższe aspekty wskazują na możliwość zaniżenia dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia OS w niniejszej analizie. Wydaje się, że rzeczywiste przedłużenie życia chorego na raka dróg żółciowych jest większe niż zaprezentowano w niniejszej analizie.

Do ograniczeń należy również zakwalifikować brak badań oceniających zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. W analizach wykorzystano dane brytyjskie do oceny zasobów medycznych wchodzących w skład standardowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości potwierdzały brak istotnego wpływu tych danych na wnioski.

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. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

Procedurę technicznej weryfikacji modelu ekonomicznego przeprowadzono zgodnie z wytycznymi TECH-VER [18].

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 3 analizy dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego [76], [77], [78].

Badania [76], [77] to pełnotekstowe publikacje dotyczące analizy ekonomicznej przeprowadzonej przy uwzględnieniu opublikowanych informacji (prawdopodobny brak dostępu autorów tych analiz do indywidualnych danych pacjentów); badanie [78] – opublikowane streszczenie oceny wczesnej wersji modelu Wnioskodawcy w warunkach kanadyjskich.

Wszystkie opublikowane źródła informacji wskazują, że dodanie durwalumabu do standardowej opieki pacjentów z rakiem dróg żółciowych wiąże się z dodatkowymi efektami klinicznymi przy wyższym koszcie [76], [77], [78].

Wyniki zdrowotne niniejszego modelu (0,37 dodatkowych QALY) potwierdzone zostały przez opublikowane analizy ekonomiczne:

- 0,12 dodatkowych QALY w analizie chińskiej przeprowadzonej na podstawie opublikowanych danych [76];
- 0,42 dodatkowych QALY w drugiej analizie przeprowadzonej na podstawie opublikowanych danych [77];

- 0,26 dodatkowych QALY w prezentowanym przez CADTH scenariuszu analizy [78].

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w opublikowanych analizach wynosił: 696 571 USD/QALY w warunkach chińskich (około 3 mln PLN) [76], 381 864 USD/QALY w warunkach amerykańskich (około 1,6 mln PLN) [77], 367 609 USD/QALY w warunkach chińskich (około 1,5 mln PLN) [77] oraz 665 692 CAD/QALY w warunkach kanadyjskich (około 2 mln PLN; tylko jeden ze scenariuszy został zaprezentowany) [78]. Ww. wartości odnoszą się prawdopodobnie do cen oficjalnych durwalumabu. [REDACTED]

Do obserwowanych rozbieżności pomiędzy wynikami niniejszej analizy oraz opublikowanych analiz należy zaliczyć przede wszystkim odmienne koszty jednostkowe leków, koszty opieki standardowej i wysokości stóp dyskontowanych. Na uwagę zwraca fakt, iż niniejsza analiza została przeprowadzona na podstawie bardziej dojrzałych, nowszych danych niż opublikowane analizy. Co więcej autorzy analiz [76], [77] nie dysponowali dostępem do indywidualnych danych pacjentów i parametryczne funkcje przeżycia w ramach tych analiz zostały określone na podstawie opublikowanych danych zagregowanych.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano 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 stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.

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

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest związane z [REDACTED]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w wyniku leczenia wnioskowaną technologią [41].

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność durwalumabu wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab, 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych jest związane z istotnym przedłużeniem życia pacjentów, [REDACTED]

W ramach analizy podstawowej ustalono, że dodanie durwalumabu do chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatinie, w horyzoncie dożywotnym jest związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,37 roku, [REDACTED]

Niemniej jednak zwrócono uwagę na następujące aspekty:

- możliwość zaniżenia dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia OS w niniejszej analizie ze względu na brak pełnej dojrzałości danych OS (w miarę wzrostu okresu obserwacji narastał dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii) oraz [REDACTED] (potencjalnie zawyżenie wyników zdrowotnych w grupie kontrolnej badania TOPAZ-1);

-
- niekorzystne rokowania populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych i tym samym brak możliwości manifestacji efektu klinicznego durwalumabu w pełnym zakresie;
 - niezaspokojone potrzeby kliniczne analizowanej populacji pacjentów – od momentu wprowadzenia chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie (ponad 10 lat) nie wprowadzono nowych, skutecznych opcji terapeutycznych przynoszących poprawę wyników zdrowotnych w analizowanej populacji chorych [78];
 - **istotny wpływ durwalumabu na przeżycie całkowite [41] potwierdzone w ramach modelowania: przedłużenie średniego oczekiwanego okresu dalszego życia pacjentów z analizowanej populacji aż o 48% w przypadku dodania durwalumabu do chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie i prawie 2-krotny wzrost odsetka pacjentów żyjących po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia.**

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: kwiecień 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 podwyższenie 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] Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mólken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. Pharmacoeconomics. 2019 Nov;37(11):1391-1408. doi: 10.1007/s40273-019-00844-y. PMID: 31705406; PMCID: PMC6860463.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, kwiecień 2023 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2023 roku.
- [42] 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/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [43] 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>.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: kwiecień 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-2021-roku,2,16.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. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z dnia 29.08.2023 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8455.html>.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323

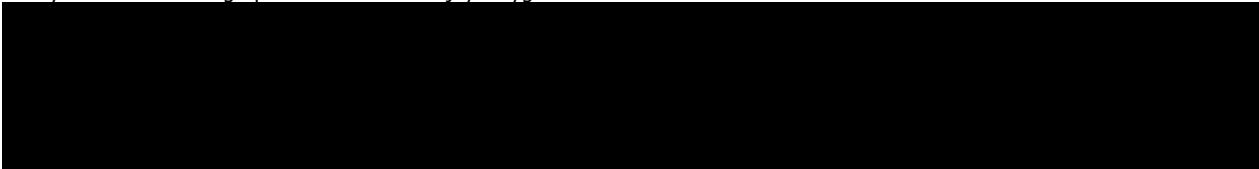
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [55] KRN. <http://onkologia.org.pl/> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2023).
- [56] Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.27.2021. Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: Leczenie drobnonokomórkowego oraz niedrobnonokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)". Materiał przekazany przez Wnioskodawcę
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Imfinzi. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. www.nfz.gov.pl.
- [59] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 69/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2023 r. www.nfz.gov.pl.
- [60] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 62/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2023 r. www.nfz.gov.pl.
- [61] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 58/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2023 r. www.nfz.gov.pl.
- [62] Katalog ASDK. Załącznik Nr 1b do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. www.nfz.gov.pl
- [63] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. www.nfz.gov.pl.
- [64] Raport AOTMiT nr: OT.4221.52.2021. Oksaliplatyna we wskazaniach innych niż określone w ChPL. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf
- [65] Raport AOTMiT nr: OT.4320.5.2020. Oksaliplatyna we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/021/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf
- [66] Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol.* 2022;76(5):1109-1121. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.010
- [67] Huang J, Patel HK, Boakye D, et al. Worldwide distribution, associated factors, and trends of gallbladder cancer: A global country-level analysis [published online ahead of print, 2021 Sep 10]. *Cancer Lett.* 2021;521:238-251. doi:10.1016/j.canlet.2021.09.004
- [68] Oh, D.-Y.; He, A.R.; Qin, S.; Chen, L.-T.; Okusaka, T.; Vogel, A.; Kim, J.W.; Suksombooncharoen, T.; Lee, M.A.; Kitano, M.; et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 2022, 1, EVIDoa2200015
- [69] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes.* 2008;6(1):1-15
- [70] 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.
- [71] 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
- [72] 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>.
- [73] 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.
- [74] Roth JA, Carlson JJ. Cost-effectiveness of gemcitabine+ cisplatin vs. gemcitabine monotherapy in advanced biliary tract cancer. *Journal of gastrointestinal cancer.* 2012;43(2):215-23
- [75] NICE TA722: Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta722/evidence>
- [76] Zhao Q, Xie R, Zhong W, et al. Cost-effectiveness analysis of adding durvalumab to chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer based on the TOPAZ-1 trial. *Cost Eff Resour Alloc.* 2023;21(1):19. Published 2023 Mar 1. doi:10.1186/s12962-023-00429-9
- [77] Ye ZM, Xu Z, Li H, Li Q. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus chemotherapy as first-line treatment for biliary tract cancer. *Front Public Health.* 2023;11:1046424. Published 2023 Feb 10. doi:10.3389/fpubh.2023.1046424
- [78] CADTH. Reimbursement Recommendation. Durvalumab (Imfinzi). https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0296REC-Imfinzi_JH_GP1_KAS.pdf
- [79] Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical Decision Making.* 2013;33(6):743-54.

-
- [80] Therneau TM, Grambsch PM. Testing proportional hazards. Modeling survival data: extending the Cox model: Springer; 2000. p. 127-52
- [81] Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(14):1273-81
- [82] Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard MJ, Kim S, Demarchi M, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer medicine*. 2014;3(6):1502-11
- [83] Fancher KM, Sacco AJ, Gwin RC, Gormley LK, Mitchell CB. Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(5):690-5
- [84] clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab in Patients with Advanced Refractory Biliary Tract Cancers (NCT02829918). 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02829918>
- [85] Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):690-701
- [86] Caparica R, Lengelé A, Bekolo W, Hendlisz A. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autopsy & Case Reports*. 2019;9(2)
- [87] Kim RD, Chung V, Alese OB, El-Rayes BF, Li D, Al-Toubah TE, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA oncology*. 2020;6(6):888-94
- [88] Cillo, U., Spolverato, G., Vitale, A. et al. Liver Resection for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Cost-Utility Analysis. *World J Surg* 39, 2500–2509 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3150-1>.
- [89] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 58/2021. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7353-58-2021-zlc>
- [90] GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [91] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2023 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z TOPAZ-1.	16
Tabela 2. Informacje na temat danych OS wykorzystanych przy ekstrapolacji.	26
Tabela 3. Dopasowanie funkcji do danych OS.	28
Tabela 4. Informacje na temat danych PFS wykorzystanych przy ekstrapolacji.	31
Tabela 5. Dopasowanie funkcji do danych PFS.	33
Tabela 6. Schematy leczenia kolejnych linii. Dane z badania TOPAZ-1.	35
Tabela 7. Dawkowanie i okres stosowania leków kolejnych linii.	36
Tabela 8. Ryzyko zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.	36
Tabela 9. Parametry oceny wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia.	37
Tabela 10. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	41
Tabela 11. Uwzględnione koszty jednostkowe leków, w PLN.	41
Tabela 12. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Imfinzi®.	42
Tabela 13. Koszt chemioterapii I linii.	43
Tabela 14. Tygodniowy koszt leczenia kolejnych linii.	44
Tabela 15. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [61].	45
Tabela 16. Miesięczna częstotliwość wykorzystania zasobów medycznych w ramach standardowej opieki.	45
Tabela 17. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności.	47
Tabela 18. Parametry i założenia analizy podstawowej.	51
Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej: zestawienie kosztów konsekwencji oraz analiza inkrementalna.	56
Tabela 20. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	64
Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 22.04.2023).	79
Tabela 22. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.	82
Tabela 23. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	85
Tabela 24. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.04.2023).	86
Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	90
Tabela 26. 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.	94

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa	23
Rysunek 2. Dozwolone przejścia pomiędzy stanami w modelu partycjonowanego przeżycia.	24
Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS z badania TOPAZ-1.....	27
Rysunek 4. Wykres reszt Schoenfelda dla OS (lewy panel; $p=0,097$) oraz wykres zlogarytmowanego skumulowanego hazardu (prawy panel).....	27
Rysunek 5. OS w grupie durwalumabu.....	29
Rysunek 6. OS w grupie GEM+CIS.	30
Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS z badania TOPAZ-1.	32
Rysunek 8. Wykres reszt Schoenfelda dla OS (lewy panel; $p=0,108$) oraz wykres zlogarytmowanego skumulowanego hazardu (prawy panel).....	32
Rysunek 9. PFS w grupie durwalumabu w kolejnych tygodniach.	33
Rysunek 10. PFS w grupie GEM+CIS w kolejnych tygodniach.	34
	
Rysunek 15. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	81
Rysunek 16. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	89

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), 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 wag użyteczności pacjentów z rakiem dróg żółciowych – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu.

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

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z rakiem dróg żółciowych,
- 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/wniosek dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu);
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych);
- niestandardowe oceny jakości życia;
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia;
- nieadekwatna populacja (np. rak płuca).

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

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

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

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%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił około 86% (poniżej przedstawiono wszystkie

oceny pełnych tekstów: 6 ocen pełnych tekstów obydwu analityków + 1 oceny pełnych tekstów jednego analityka).

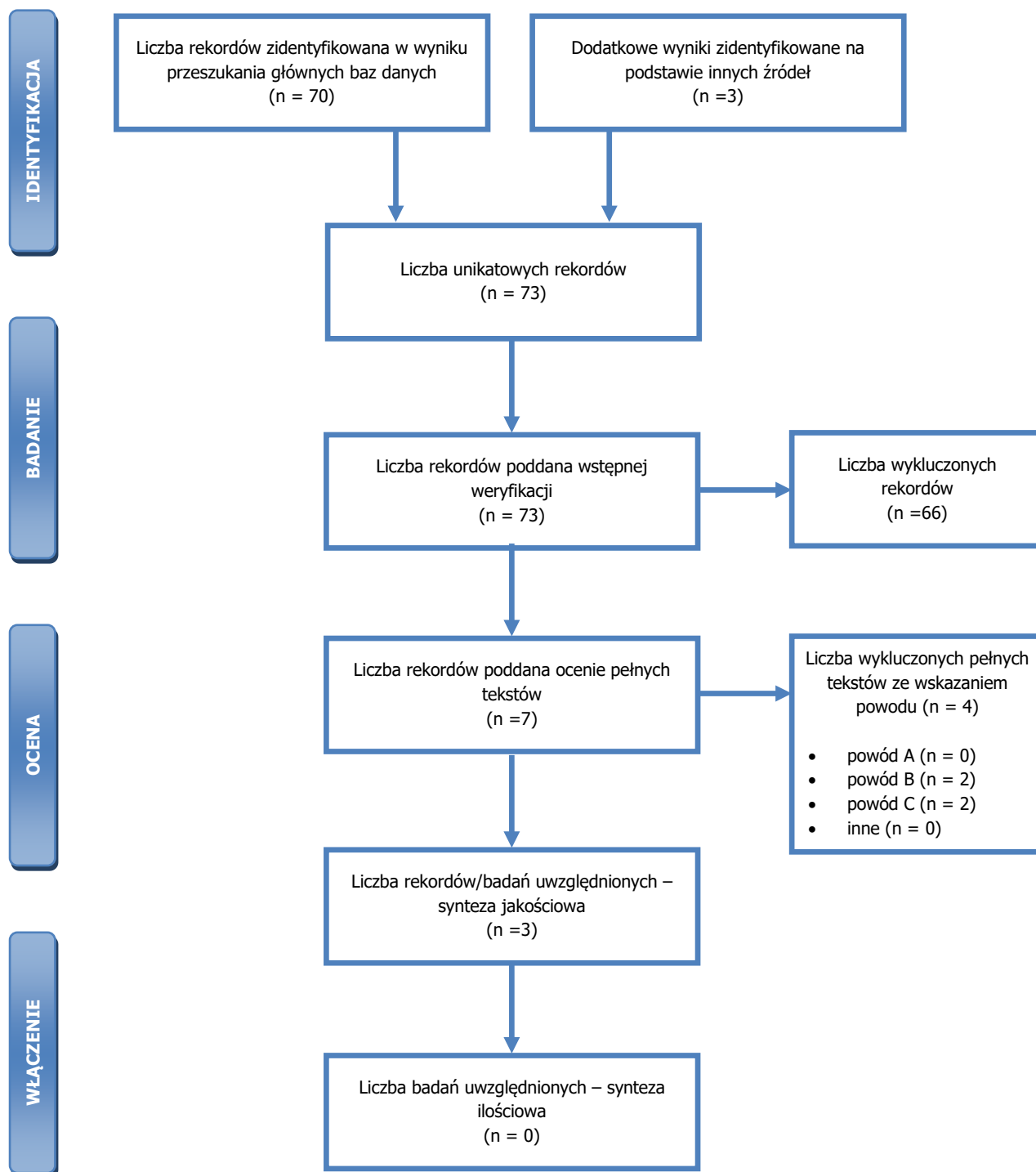
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 22.04.2023).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (przez www.embase.com)
#1	Populacja <i>((biliary OR bile OR intrahepatic OR extrahepatic OR gallbladder OR gall) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm)) OR cholangiocarcinoma</i>	92 145	146 550
#2	Interwencja <i>durvalumab OR imfinzi</i>	1 415	9624
#3	Punkty końcowe <i>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))</i>	2,739,461	1,074,767
#4	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	169,234	13,324
#5	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	69	1
Suma rekordów		70	
Liczba unikatowych rekordów:		70	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44]</i> , 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*; c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2023, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+ NOWOTWORY dróg żółciowych		1) 3 2) dane z TOPAZ-1 3) [76] [77]	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		73	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		73	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (przez www.embase.com)
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		7	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	0	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	2 DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00335-1, 10.21037/apm-20-1576	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	2 DOI: 10.1080/0284186X.2023.2185541, 10.1002/lt.23630	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		3 (dane TOPAZ-1, [76], [77])	

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



Rysunek 15. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 badania. Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki
1) Badanie TOPAZ-1	Dane EQ-5D-5L z badania TOPAZ-1. Dotyczą wnioskowanej populacji	Wyniki przedstawiono w rozdziale 3.5.5
2) Ye 2023 [77]	Analiza ekonomiczna zakładająca wagi użyteczności jak dla raka wątrobowokomórkowego	PFS: 0,76 Progresja: 0,68
3) Zhao 2023 [76]	Analiza ekonomiczna zakładająca wagi użyteczności jak dla raka wątrobowokomórkowego – uwzględniająca zestaw wag użyteczności z analizy ekonomicznej [88]	PFS: 0,9 Progresja: 0,4

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 durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych (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 durwalumabu w leczeniu raka dróg żółciowych;
- 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 (np. leczenie raka płuc – odrzucono analizy będące przedmiotem innych wniosków o refundację durwalumabu lub wskazań w których durwalumab jest obecnie refundowany);
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak durwalumabu);
- 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.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem 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%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru 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 23. 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.

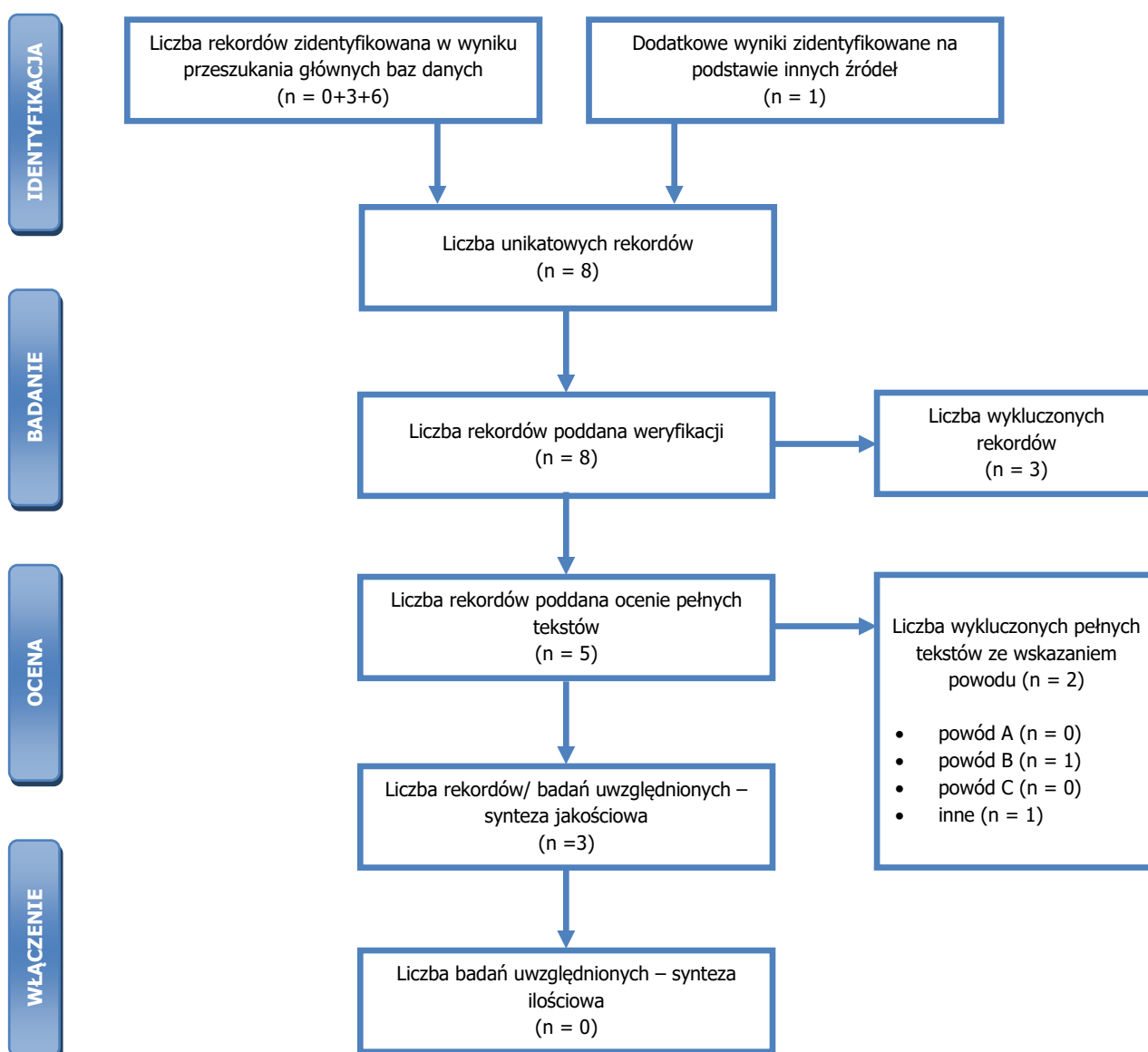
Tabela 24. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.04.2023).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>durvalumab OR imfinzi</i>	1	1 415	9 624

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	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>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1,075,736	1,466,190
#3	((biliary OR bile OR intrahepatic OR extrahepatic OR gallbladder OR gall) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm)) OR cholangiocarcinoma	189	92,145	146,550
#4	<p>Podsumowanie</p> <p>CRD: #1 AND #3 IN NHSEED, HTA</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>	0	3	6
Suma rekordów		9		
Liczba unikatowych rekordów:		7		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Dodatkowe źródła informacji*:		1	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		8	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		8	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		5	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		2	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0 DOI:	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		1 DOI: 10.5582/irdr.2021.01038	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0 DOI:	
	• inne:		1 (abstrakt) DOI: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.498	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		3 [76], [77], [78]	

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



Rysunek 16. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 badania.

12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	QALY		
	z Imfinzi	bez Imfinzi	Różnica
DSA 00	1,25	0,88	0,37
DSA 01	1,22	0,88	0,34
DSA 02	1,26	0,88	0,38
DSA 03	1,34	0,90	0,43
DSA 04	1,18	0,85	0,32
DSA 05	1,25	0,88	0,37
DSA 06	1,24	0,88	0,36
DSA 07	1,25	0,88	0,37
DSA 08	1,24	0,88	0,36
DSA 09	1,25	0,88	0,38
DSA 10	1,24	0,88	0,37
DSA 11	1,26	0,88	0,38
DSA 12	1,24	0,88	0,36
DSA 13	1,24	0,88	0,37
DSA 14	1,24	0,88	0,37
DSA 15	1,24	0,88	0,37
DSA 16	1,25	0,88	0,38
DSA 17	1,25	0,88	0,37
DSA 18	1,24	0,88	0,37
DSA 19	1,25	0,88	0,38
DSA 20	1,24	0,88	0,37
DSA 21	1,24	0,88	0,37
DSA 22	1,25	0,88	0,37
DSA 23	1,25	0,88	0,37
DSA 24	1,25	0,88	0,37
DSA 25	1,25	0,88	0,37
DSA 26	1,25	0,88	0,37
DSA 27	1,25	0,89	0,36
DSA 28	1,25	0,88	0,37

Nr	QALY		
	z Imfinzi	bez Imfinzi	Różnica
DSA 29	1,25	0,88	0,37
DSA 30	1,25	0,88	0,37
DSA 31	1,25	0,88	0,37
DSA 32	1,25	0,88	0,37
DSA 33	1,25	0,88	0,37
DSA 34	1,25	0,88	0,37
DSA 35	1,25	0,88	0,37
DSA 36	1,25	0,88	0,37
DSA 37	1,25	0,88	0,37
DSA 38	1,25	0,88	0,37
DSA 39	1,16	0,88	0,28
DSA 40	1,07	0,88	0,19
DSA 41	1,36	0,88	0,48
DSA 42	1,09	0,88	0,21
DSA 43	1,36	0,88	0,48
DSA 44	1,04	0,88	0,16
DSA 45	1,09	0,88	0,21
DSA 46	1,08	0,88	0,20
DSA 47	1,12	0,88	0,24
DSA 48	1,17	0,88	0,29
DSA 49	1,25	0,88	0,37
DSA 50	1,22	0,88	0,34
DSA 51	1,29	0,88	0,42
DSA 52	1,15	0,88	0,27
DSA 53	1,15	0,88	0,27
DSA 54	1,22	0,88	0,34
DSA 55	1,25	0,93	0,32
DSA 56	1,25	0,86	0,39
DSA 57	1,25	0,99	0,26
DSA 58	1,25	0,87	0,38
DSA 59	1,25	1,01	0,23
DSA 60	1,25	0,84	0,41
DSA 61	1,25	0,87	0,37
DSA 62	1,25	0,87	0,38
DSA 63	1,25	0,88	0,37
DSA 64	1,25	0,88	0,37

Nr	QALY		
	z Imfinzi	bez Imfinzi	Różnica
DSA 65	1,25	0,94	0,31
DSA 66	1,25	0,92	0,32
DSA 67	1,25	0,91	0,34
DSA 68	1,25	0,88	0,37
DSA 69	1,25	0,89	0,36
DSA 70	1,25	0,89	0,36
DSA 71	1,29	0,89	0,40
DSA 72	1,25	0,88	0,37
DSA 73	1,23	0,87	0,36
DSA 74	1,19	0,88	0,32
DSA 75	1,25	0,88	0,37
DSA 76	1,25	0,88	0,37
DSA 77	1,25	0,88	0,37
DSA 78	1,25	0,88	0,37
DSA 79	1,25	0,88	0,37
DSA 80	1,25	0,88	0,37
DSA 81	1,25	0,88	0,37
DSA 82	1,25	0,88	0,37
DSA 83	1,25	0,88	0,37
DSA 84	1,25	0,88	0,37
DSA 85	1,25	0,88	0,37
DSA 86	1,25	0,88	0,37
DSA 87	1,13	0,80	0,34
DSA 88	1,11	0,78	0,33
DSA 89	0,98	0,70	0,28
DSA 90	1,23	0,86	0,36
DSA 91	1,25	0,88	0,37
DSA 92	1,25	0,88	0,37
DSA 93	1,25	0,88	0,37
DSA 94	1,23	0,87	0,36
DSA 95	1,23	0,87	0,36
DSA 96	1,24	0,88	0,37
DSA 97	1,25	0,88	0,37
DSA 98	1,24	0,87	0,37
DSA 99	1,25	0,88	0,37

Nr	QALY		
	z Imfinzi	bez Imfinzi	Różnica
DSA 100	1,25	0,88	0,37
DSA 101	1,25	0,88	0,37
DSA 102	1,25	0,88	0,37
DSA 103	1,25	0,88	0,37
DSA 104	1,25	0,88	0,37
DSA 105	1,25	0,88	0,37
DSA 106	1,25	0,88	0,37
DSA 107	1,25	0,88	0,37
DSA 108	1,25	0,88	0,37

12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 26. 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.	wrzesień 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 września 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 kwiecień 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 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 19	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 19	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 19.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 19.; 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 19.; 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 18.	-
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 18.	-
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 19.; 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 19.; 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:			
§ 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 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 23., Tabela 24	-
§ 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)? 	TAK	Tabela 21.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? 	TAK	Rysunek 16.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 15.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
§ 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.	-
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?	TAK	Rozdział 12.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
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 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
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?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
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	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	praktycznej (badań postmarketingowych, 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 4.2.2.	-
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)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
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 umożliwiającą identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.