



---

**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Rizmoic® w leczeniu zapańc indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Wersja 1.1

Kraków, luty 2020

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	L. MOLteni & C. DEI F.LLI ALITTI Esercizio S.p.A. SS 67 Granatieri; 50018 SCANDICCI (FI) Włochy	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJĘ.....	11
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	14
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	14
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	16
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	16
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	17
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	18
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	19
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	22
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	30
3.7. DYSKONTOWANIE.....	34
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	35
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	37
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	40
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	40
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	41
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	47
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	47
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	47
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	48
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	48
7. Dyskusja.....	48
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	49
9. BIBLIOGRAFIA.....	50
10. SPIS TABEL.....	54
11. SPIS RYSUNKÓW.....	55
12. ANEKS.....	56
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	56
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	63
12.3. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE.....	70
12.4. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	78
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	84

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CER</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności (tu: współczynnik kosztów-użyteczności)
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>ICER</b>	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (tu: inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności)
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>mcg</b>	Mikrogramy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>OIBD</b>	ang. <i>Opioid-induced Bowel Dysfunction</i> Dysfunkcja jelit indukowana opioidami
<b>OIC</b>	ang. <i>Opioid-induced Constipation</i> Zaparcie wywołane opioidami
<b>PAMORA</b>	ang. <i>Peripherally acting <math>\mu</math>-opioid receptor antagonist</i> Działający obwodowo antagonistą receptora opioidowego $\mu$
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-adjusted life years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>SA</b>	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; analiza wrażliwości
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rizmoic® w leczeniu zapańc indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (bez dodatku antagonisty receptorów opioidowych; schemat „placebo”) oraz ze stosowaniem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej: preparatów złożonych naloksonu z oksykodonom.
- ❖ Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności względem „placebo” oraz analizę minimalizacji kosztów względem naloksonu z oksykodonom [REDACTED]. W analizie uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii [REDACTED] oraz ceny refundowanych leków określone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 marca 2020 roku. Założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej (lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy).
- ❖ W ramach analizy wykazano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne ekonomicznie z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do porównania z „placebo”. Stosowanie leku Rizmoic® w leczeniu zapańc indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi związane było z:
  - [REDACTED]
  - niższym od progu opłacalności (147 024 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość, tj. QALY) inkrementalnym współczynnikiem kosztów-efektywności (ICER) względem „placebo” z perspektywy płatnika publicznego ([REDACTED]) i z perspektywy wspólnej [REDACTED]
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- ❖ Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni większą różnorodność opcji terapeutycznych zalecanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju preparatu do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji i może poprawić ich wyniki zdrowotne. Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli dodatkowo na skuteczne leczenie zaburzeń indukowanych opioidami również wśród pacjentów stosujących inne opioidy niż oksykodon – w chwili obecnej refundowane we wnioskowanym wskazaniu są wyłącznie preparaty złożone naloksonu z oksykodonom.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili chorzy z bólem nowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami (ang. *Opioid Induced Constipation, OIC*) uprzednio leczonymi środkami przeczyszczającymi (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Rizmoic® wraz ze standardową opieką (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (bez dodatku antagonisty receptorów opioidowych; schemat „placebo”) oraz stosowaniem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej: preparatów złożonych naloksonu z oksykodonem (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii i schematu „placebo” pod postacią: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz zależnego od czasu leczenia prawdopodobieństwa utraty tej odpowiedzi (przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności); w przypadku porównania z naloksonem założono brak dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów) (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio, CER*), inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER*) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 2 pkt 4, § 5 ust 4 i/lub § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Rizmoic® na poziomie [REDACTED] za 28 tabletek po 200 mikrogramów (mcg) naldemedyny.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej. [REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące porównywane schematy leczenia.

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

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

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

## WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Rizmoic® w leczeniu zapań indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi, w horyzoncie 5 lat, związane było z:

- większą liczbą lat życia skorygowanych o jakość względem „placebo” o 0,026;

Na podstawie wyników analizy podstawowej wykazano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne ekonomicznie z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do placebo.

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej – wykazano zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni większą różnorodność opcji terapeutycznych zalecanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju preparatu do indywidualnych potrzeb pacjentów i może poprawić ich wyniki zdrowotne. Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli dodatkowo na skuteczne leczenie zaburzeń indukowanych opioidami również wśród pacjentów stosujących inne opioidy niż oksykodon – w chwili obecnej refundowane we wnioskowanym wskazaniu są wyłącznie preparaty złożone naloksonu z oksykodonem.



## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rizmoic® (naldemedyna) w leczeniu zaparć indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym, uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi.

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

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

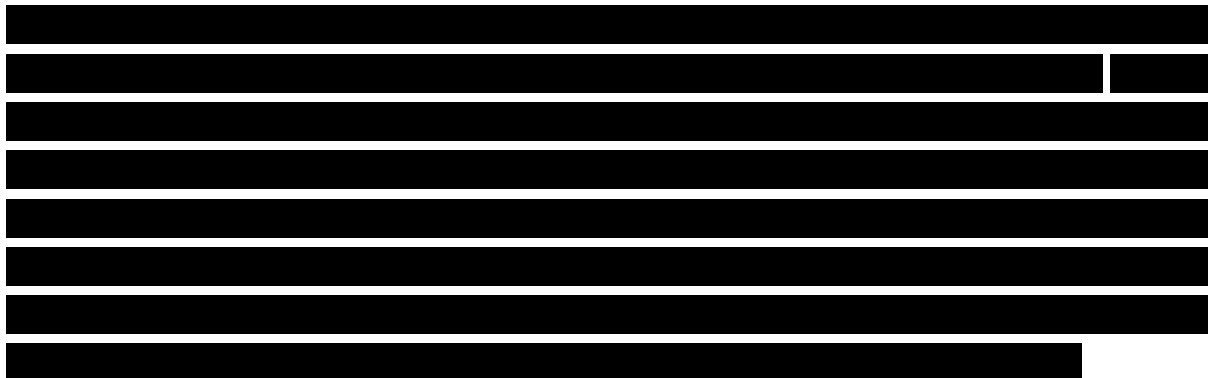
Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili chorzy z bólem nowotworowym i zaparciami indukowanymi opioidami (ang. *Opioid Induced Constipation, OIC*) uprzednio leczeni środkami przeczyszczającymi (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Rizmoic® wraz ze standardową opieką (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (bez dodatku antagonisty receptorów opioidowych; schemat „placebo”) oraz stosowaniem jedynej opcjonalnej technologii refundowanej – stosowaniem preparatów złożonych naloksonu z oksykodonem (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii i schematu „placebo” pod postacią: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz zależnego od czasu leczenia prawdopodobieństwa utraty tej odpowiedzi (przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności); w przypadku porównania z naloksonem założono brak dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów) (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio, CER*), inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER*) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 2 pkt 4, § 5 ust 4 i/lub § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma L. MOLTENI & C. DEI F.LLI ALITTI wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Rizmoic® w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu zapańc indukowanych opioidami (OIC) wśród chorych na nowotwór uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi [40].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie, gdyż nie istnieje typowa opcjonalna technologia refundowana. Jedyna opcjonalna technologia refundowana jest produktem złożonym zawierającym zarówno antagonistę receptorów opioidowych (nalokson) jak i opioid (oksykodon). Preparaty złożone naloksonu z oksykodonom refundowane są od 1 listopada 2014 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71) w grupie „150.4, Opioidowe leki przeciwbólne – oksykodon w połączeniach” [37].



Wnioskowana technologia należy do grona antagonistów receptora opioidowego  $\mu$  działających obwodowo (ang. *Peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonist*, PAMORA), podczas gdy nalokson nie jest działającym wyłącznie obwodowo antagonistą receptora i wpływa na receptory centralnego układu nerwowego, mogąc w niektórych przypadkach ograniczać działanie przeciwbólne.

Pomimo tego, że zidentyfikowane w Analizie klinicznej [41] dowody naukowe nie pozwalają jednoznacznie potwierdzić wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad naloksonem w przypadku leczenia OIC wśród chorych z bólem nowotworowym, wyniki przeglądu systematycznego z 2018 roku przeprowadzonego dla szerszego wskazania (ból nienowotworowy i ból nowotworowy) wskazują na możliwą przewagę naldemedyny nad naloksonem w ryzyku niepowodzenia leczenia [92]. Niemniej jednak, charakter leków z grupy PAMORA, do której należy również wnioskowana technologia, świadczy o tym, że ich stosowanie znacznie redukuje ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia opioidu i ryzyko

zwiększenia intensywności bólu poprzez inhibicję działania opioidu. Są to jednak zdarzenia stosunkowo rzadkie i przy braku bezpośrednich długookresowych badań klinicznych trudne do wykazania.

Niemniej jednak uznano, że ze względu na odmienny charakter wnioskowanej technologii (wnioskowana technologia należy do grupy PAMORA) i skład opcjonalnej technologii refundowanej (obecność opioidu w preparatach grupy limitowej 150.4), refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].



Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Rizmoic® na poziomie [REDACTED] za 28 tabletek po 200 mikrogramów (mcg) naldemedyny.

Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

**Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.**

Prezentacja	Cena zbytu netto	Wyznacza limit	Grupa limitowa	Kategoria
Rizmoic, 200 mcg, 28 tabl.	[REDACTED]	Tak	Nowa	[REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [98].

## 2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJĘ

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Rizmoic® w leczeniu zapańc indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym leczonych uprzednio środkami przeczyszczającymi.

Zgodnie z projektem badań klinicznych zidentyfikowanych w Analizie klinicznej [41] (badania [61], [63]) przyjęto stosowanie wnioskowanej technologii wraz ze standardowym leczeniem obejmującym podstawowe interwencje w leczeniu zatwardzeń (np.: specjalna dieta; stosowanie środków

przeczyszczających – laktuloza, bisakodyl, makrogol; czopki glicerynowe; spożywanie produktów naturalnych i ziołowych jak siemię lniane, przegotowana woda; ręczne usunięcie kału). Jako standardowe leczenie zaparć uznano wszystkie interwencje, które nie wpływają bezpośrednio na przyczynę powstawania zaparć indukowanych opioidami.

Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem:

- jedynej opcjonalnej technologii refundowanej, uwzględniającej stosowanie preparatów złożonych naloksonu z oksykodonem;
- samego standardowego leczenia zaparć (schemat „placebo”) – dotyczy wszystkich pacjentów stosujących opioidy w Polsce inne niż oksykodon i/lub pacjentów nie mogących stosować preparaty złożone naloksonu z oksykodonem.

Wnioskowana technologia stosowana jest łącznie z opioidowym leczeniem przeciwbólowym. Leczenie opioidami nie różni się pomiędzy grupą chorych stosujących wnioskowaną technologię i grupą chorych na schemacie „placebo” [41].

[REDACTED]

Dawkowanie równoważne poszczególnych opioidów zostało określone na podstawie danych z [74] lub na podstawie porównania DDD [33] (w przypadku braku danej postaci farmaceutycznej lub opioidu w [74]). Szczegóły w arkuszu „Koszty” modelu.

Mając na uwadze, iż zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii równe jest DDD wg WHO (200 mcg/d) [33], w ramach analizy podstawowej wysokość dawki naloksonu z oksykodonem określono również na poziomie DDD (stosunek nalokson:oksykodon w analizowanych preparatach równy 2:1; DDD naloksonu z oksykodonem równe 75 mg oksykodonu [33], co odpowiada 150 ekwiwalemom mg morfiny doustnej [74]).

[REDACTED]

Komparatory zostały wybrane przy uwzględnieniu zaleceń klinicznych, praktyki klinicznej w Polsce, refundowanych wskazań do stosowania preparatów naloksonu oraz zbliżonego mechanizmu działania [40]. Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

[REDACTED]

### 2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji w celu kalkulacji specyficznego dla analizowanej populacji ryzyka zgonu.

[REDACTED]

Uwzględnione dane zbliżone są do charakterystyk chorych wskazanych przez większość ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym:

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano wartość parametrów określających charakterystyki analizowanych pacjentów w zakresie 95% przedziału ufności (wiek: [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [98].

### 2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że na podstawie zidentyfikowanych badań:

- wnioskowana technologia jest istotnie bardziej skuteczna od schematu „placebo”;
- nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad naloksonem [41].

Niemniej jednak, wyniki przeglądu systematycznego z 2018 roku przeprowadzonego dla szerszego wskazania niż wnioskowane (ból nienowotworowy i ból nowotworowy) wskazują na możliwą przewagę naldemedyny nad naloksonem (np. w przypadku punktu końcowego nieosiągnięcia poprawy klinicznej)

[92]. Co więcej, charakter leków z grupy PAMORA, do której należy również wnioskowana technologia, świadczy, że ich stosowanie znacznie redukuje ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia opioidu i ryzyko zwiększenia intensywności bólu poprzez inhibicję działania opioidu. Są to jednak zdarzenia stosunkowo rzadkie i bez bezpośrednich długookresowych badań klinicznych różnica pomiędzy interwencjami jest trudna do udowodnienia.

W związku z powyższym, w analizie pominięto różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii i preparatu złożonego naloksonu z oksykodonem i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem różnicy między wnioskowaną technologią a preparatem złożonym naloksonu z oksykodonem, dotyczącej wyłącznie kosztów).

W przypadku porównania wnioskowanej technologii ze schematem „placebo” uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej wykazane w ramach Analizy klinicznej [41] i przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

#### 3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

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

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





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

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

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

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

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

Zarówno analizę podstawową jak i wszystkie scenariusze analizy wrażliwości zostały przeprowadzone z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

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 bólu nowotworowego i OIC w Polsce). Co więcej, ze względu na średni wiek chorych przekraczający często 60 lat (por. rozdział 2.3.) należy uznać, że kategorie kosztu pośredniego związanego z płatną pracą chorych nie mają istotnego wpływu na wnioski z niniejszej analizy.

### 3.3. HORYZONT CZASOWY

Analizowane preparaty stosowane są przewlekłe, do zgonu, zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności lub nieakceptowalnych działań niepożądanych lub decyzji świadczeniobiorcy o zaprzestaniu leczenia [40].

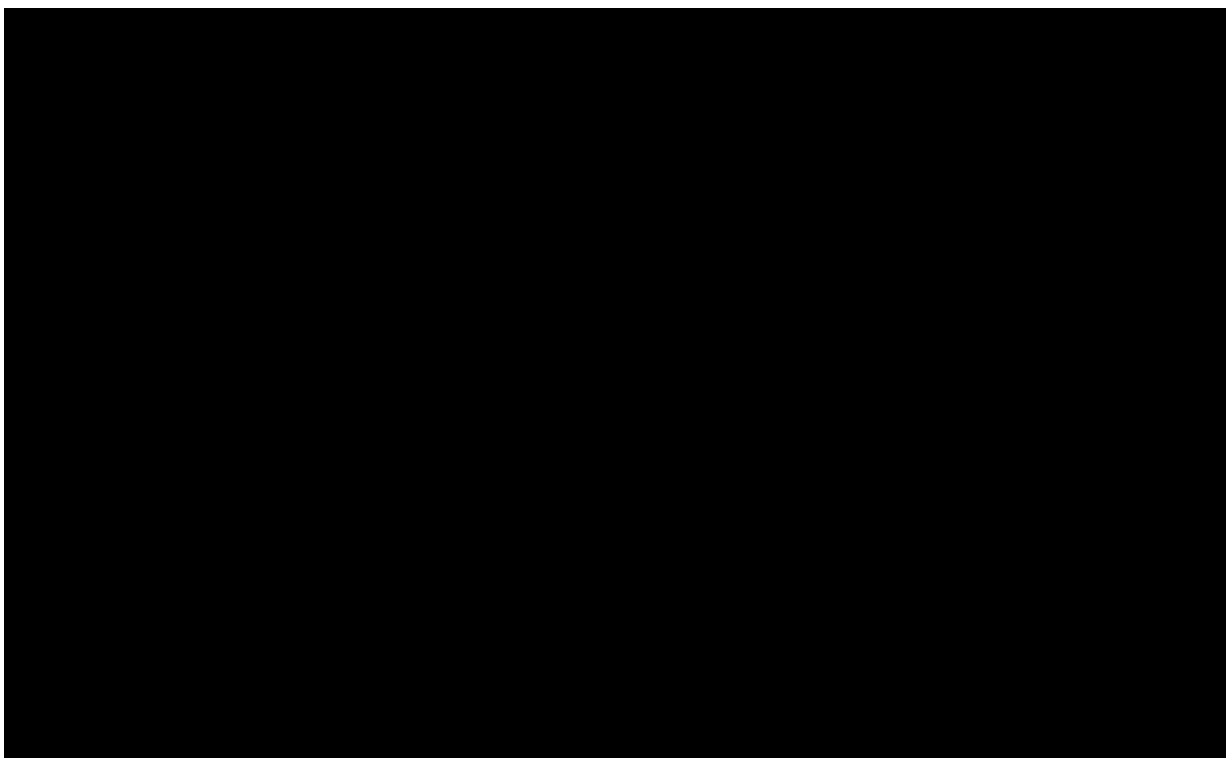
Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie związane z przedłużeniem życia chorych z analizowanej populacji (por. rozdział 2.4.).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres występowania efektów i generowania kosztów różniących stosowanie porównywanych technologii medycznych. U większości pacjentów, może to być okres do zgonu.

[REDACTED]

Zgodnie z wynikami modelu wykorzystanego w niniejszym opracowaniu:

[REDACTED]



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

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i schematu „placebo”. W przypadku porównania wnioskowanej technologii ze stosowaniem preparatu złożonego naloksonu z oksykodonem ustalono, że nie istnieje możliwość jednoznacznego potwierdzenia przewagi klinicznej wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.4.).

Rozpatrywane w ramach niniejszego opracowania stany kliniczne związane z obecnością objawów zaparć indukowanych opioidami lub ich brakiem mają wpływ na jakość życia przy braku wpływu na jego długość.

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

Próg opłacalności ustalono na poziomie 147 024 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2014 – 2016) [30], [36].

Dodatkowo przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem różnicy między wnioskowaną technologią a preparatem złożonym naloksonu z oksykodonom dotyczącej wyłącznie kosztów (analiza minimalizacji kosztów w okresie stosowania porównywanych technologii).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem naloksonu.

Na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Przedstawiono iloraz kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) w przypadku wnioskowanej technologii i opcjonalnej technologii refundowanej (nalokson+oksykodon).

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

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

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

Czyli:

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

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

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

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

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA\_AE”, „DSA\_AE\_wykresy” i „PSA”).

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

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



Mając na uwadze technikę analityczną porównania wnioskowanej technologii z preparatem złożonym naloksonu z oksykodonem (analiza minimalizacji kosztów), nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości dla tego porównania [1].

### 3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby (brak objawów OIC w trakcie leczenia lekiem z grupy PAMORA lub naloksonem; brak objawów OIC bez leczenia lekiem z grupy PAMORA lub naloksonem, wystąpienie objawów OIC, zgon) [REDACTED]

#### 3.5.1. STRUKTURA I OPIS MODELU

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Strukturę modelu przedstawiono poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.5.2. PRAWDOPODOBIENSTWO UZYSKANIA ODPOWIEDZI

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie naldemedyną określono [Redacted text]

[Redacted text block]

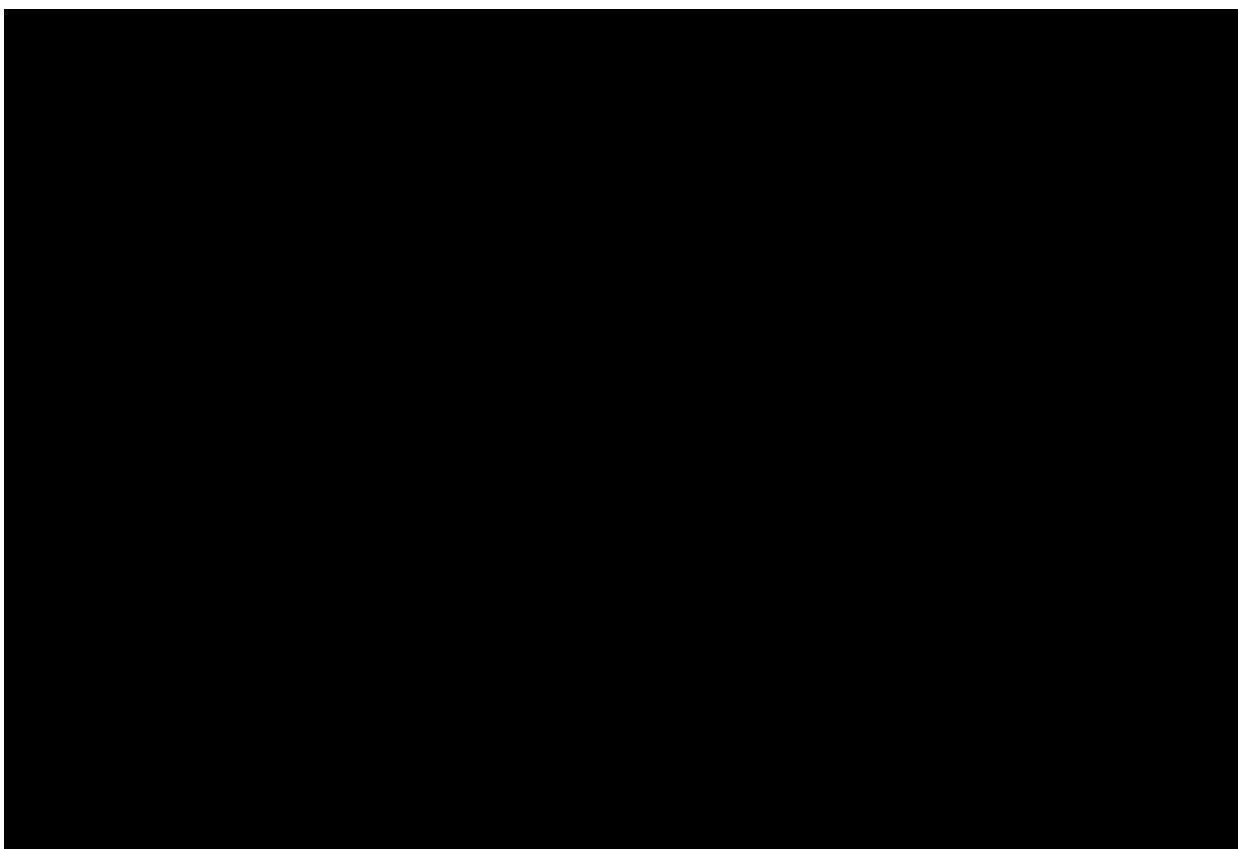
[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.5.3. PRAWDOPODOBIENSTWO UTRZYMANIA I UTRATY ODPOWIEDZI

[Redacted text block]





[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe informacje przedstawiono w arkuszu „Przeżycie” modelu dołączonego do opracowania.

#### 3.5.4. PRAWDOPODOBIEŃSTWA PRZEJŚĆ PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA

Prawdopodobieństwa przejść między stanami „OIC” i „Non-OIC (nieleczeni)” [Redacted text]

Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Dostępne dane na temat prawdopodobieństw przejść między stanami po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem analizowanych interwencji.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.5.5. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.5.6. RYZYKO ZGONU

W Polsce nie są dostępne dane dotyczące zależnego od wieku i płci prawdopodobieństwa zgonu chorych na nowotwór. Dostępne są jedynie jednoroczne lub 5-letnie wskaźniki przeżycia rzeczywistego chorych na nowotwór od momentu diagnozy [57], [58]. Zaparcia indukowane opioidami mogą wystąpić w trakcie stosowania leczenia przeciwbólowego opioidami, które często nie jest wdrażane w momencie diagnozy nowotworu. Tym samym ryzyko zgonu chorych z analizowanej populacji zostało określone w taki sam sposób jak w przypadku modelu dla naloksegu [60].



Tabela 3. 5-letnie wskaźniki przeżycia względnego chorego na nowotwór [50].



Wykorzystane dane przedstawiono w arkuszach „Dane” i „Trwanie\_życia” modelu dołączonego do opracowania.

### 3.5.7. WAGI UŻYTECZNOŚCI

W ramach przeglądu systematycznego danych dotyczących wag użyteczności zidentyfikowano 6 podstawowych źródeł danych, które można wykorzystać w niniejszym modelowaniu. Szczegółowe informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w Aneksie (rozdział 12.1.).

Wyniki zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w rozdziale 12.1.).

Tabela 4. Zidentyfikowane zestawy wag użyteczności.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zidentyfikowany zestaw wag najlepiej odzwierciedla strukturę analizowanego modelu decyzyjnego (stan bez OIC podzielony ze względu na obecność leczenia opierającego się na antagonistach receptorów opioidowych).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo dokładne testowanie zakresu zmienności wartości wykorzystanych w analizie podstawowej – uwzględniono 95% przedział ufności każdej z analizowanej wagi użyteczności.

### 3.5.8. DODATKOWE INFORMACJE

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek danego leku) i ich kosztu jednostkowego.

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

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

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

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

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

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

### 3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów stosowania porównywanych opcji leczenia zapańc indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi, w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania było porównanie kosztów stosowania preparatu Rizmoic® w połączeniu z leczeniem standardowym zapańc i leczeniem przeciwbólowym opioidami w odniesieniu do:

- standardowego leczenia zapańc i leczenia przeciwbólowego opioidami („placebo”) i
- stosowania preparatów złożonych naloksonu z oksykodonem w połączeniu z leczeniem standardowym zapańc (por. rozdział 2.2.).

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

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

Zidentyfikowano koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia:

- koszt stosowania wnioskowanej technologii,
- koszt stosowania leków złożonych naloksonu z oksykodonem,
- koszt stosowania leków opioidowych (koszt różniący tylko wnioskowana technologię i leki złożone naloksonu z oksykodonem);
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych istotnie częściej występujących w jednej z porównywanych grup pacjentów;
- koszt standardowego leczenia zapańc (ponieważ standardowe leczenie zapańc występuje w każdym stanie klinicznym analizowanego modelu, w opracowaniu uwzględniono tylko koszt różniący poszczególne schematy leczenia, tj. dodatkowy koszt leczenia zapańc indukowanych opioidami po

zakończeniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji – dodatkowy koszt stanu „OIC”).

Dane kosztowe zebrano w listopadzie 2019 roku, z aktualizacją przeprowadzoną w lutym 2020 roku.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt refundowanych leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2020 roku [37].

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

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii. Koszt leków refundowanych określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i danych NFZ za okres styczeń – czerwiec 2019 roku [98].

Nie uwzględniono komunikatów DGL NFZ za 2019 rok, gdyż komunikaty te od nie zawierają informacji na temat liczby zrefundowanych opakowań (tylko same sumaryczne kwoty refundacji podawane dla okresów od kwietnia 2019 roku).

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

### 3.6.1. KOSZT WNISKOWANEJ TECHNOLOGII

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

Tabela 5. Kalkulacja cen i limitu produktu Rizmoic®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.


Średni koszt jednostkowy wnioskowanej technologii (200 mcg/d; 1 tabl.) wyniósł [redacted] zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

### 3.6.2. KOSZT OKSYKODONU I POŁĄCZENIA NALOKSONU Z OKSYKODONEM

Koszt refundowanych leków oksykodonu i leków złożonych oksykodonu z naloksonem określono w ramach analizy podstawowej na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i danych NFZ za okres styczeń – czerwiec 2019 roku [98].

Koszt jednostkowy refundowanych leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Koszt dziennych dawek leków zawierających oksykodon (75 mg/d oksykodonu = 150 ekwiwalentów mg morfiny doustnej na dobę).

	Średni koszt, ważony sprzedażą		Minimalny koszt		Maksymalny koszt	
	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
<i>Oxycodonum</i>	0,0325 PLN	0,0348 PLN	0,0288 PLN	0,0295 PLN	0,0339 PLN	0,0539 PLN
<i>Oxycodoni hydrochloridum + Naloxoni hydrochloridum</i>	0,0783 PLN	0,0784 PLN	0,0642 PLN	0,0642 PLN	0,0842 PLN	0,0901 PLN
<b>Wszystkie opioidy: wszystkie postacie*</b>	0,0780 PLN	0,0818 PLN	0	0,0180 PLN	4,7330 PLN	4,8098 PLN
<b>Wszystkie opioidy: PO i R*</b>	0,0616 PLN	0,0639 PLN	0	0,0180 PLN	1,8493 PLN	1,8589 PLN

\* analiza wrażliwości, w miejsce kosztu oksykodonu

W analizie podstawowej uwzględniono średnie koszty jednostkowe. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono najtańsze i najdroższe leki refundowane.

W ramach analizy wrażliwości testowano również odrębne dane dotyczące struktury analizowanego rynku sprzedaży leków refundowanych – uwzględniono dane za lata 2016 – 2018 [42], [43], [49].

### 3.6.3. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

[Redacted content]



#### 3.6.4. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Większość składowych kosztu opieki standardowej leczenia zapańc przeprowadzana jest w ramach rutynowych wizyt ambulatoryjnych i pobytów w szpitalu związanych również z innymi chorobami pacjenta (nowotwór, ból nowotworowy) lub w ramach świadczeń rozliczanych na podstawie stawki kapitacyjnej (konsultacje z lekarzem POZ, opieka pielęgniarki). Świadczenia te nie generują dodatkowego kosztu z rozważanych perspektyw ekonomicznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt uwzględnionych środków przeczyszczających oszacowano na podstawie informacji z bazy leków Medycyna Praktyczna [38]. Średni koszt dziennej dawki z perspektywy pacjenta wyniósł:

- 8,58 PLN za 90 ml laktulozy;
- 1,23 PLN za 3 tabletki bisakodylu;
- 2,82 PLN za 12,5 g makrogolu.

[REDACTED]

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5% [1], [3]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% (brak dyskontowania kosztów i efektów) [1].

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Scenariusze analizy wrażliwości.

Table with multiple rows and columns, containing redacted content.



---

### **3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ**

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

Tabela 8. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Próg opłacalności	147 024 PLN	[1], [3], [30]
Ryzyko zgonu	Tablica trwania życia Polaka w 2018 roku zmodyfikowana przez zależne od płci i wieku względne przeżycie chorych na raka	[50] i [62]
Sposób refundacji wnioskowanej technologii	Nowa grupa limitowa, bezpłatny do limitu	Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji [30]
Perspektywa ekonomiczna	NFZ i wspólna	Założenie, Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskontowa	3,5% efekty; 5% koszty	Wytyczne AOTMiT [1]
Sugerowana cena zbytu netto wnioskowanej technologii		Informacje uzyskane od Wnioskodawcy
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Dzienna dawka opioidu (wpływa na dawkę naloksonu – stosunek 2:1)	150 ekwiwalentów mg morfiny doustnej = 75 mg oksykodonu	DDD [34]

Parametr	Wartość	Źródło									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="674 408 1014 435">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1014 408 1211 435">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1211 408 1400 435">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="674 435 1014 462">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1014 435 1211 462">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1211 435 1400 462">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="674 462 1014 489">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1014 462 1211 489">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1211 462 1400 489">[REDACTED]</td> </tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="674 608 1014 635">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1014 608 1211 635">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1211 608 1400 635">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="674 635 1014 662">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1014 635 1211 662">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1211 635 1400 662">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="674 662 1014 689">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1014 662 1211 689">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1211 662 1400 689">[REDACTED]</td> </tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel 2019 zawierającym model decyzyjny.

#### 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

##### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy podstawowej.

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

Tabela 10. Progowe ceny zbytu netto.

		art 13 ust 3 [30]	Vs „Placebo”	Vs nalokson z oksykodonem
Cena zbytu netto Rizmoic [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



W ramach analizy podstawowej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Rizmoic® w leczeniu zaparć indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi, [REDACTED] jest związane z:

- większa liczba lat życia skorygowanych o jakość względem „placebo” o 0,026;

[REDACTED]

Stosowanie wnioskowanej technologii było opłacalne względem placebo, gdyż było związane zinkrementalnymi współczynnikami kosztów-efektywności (ICER) względem „placebo” niższymi od przyjętego progu opłacalności (147 024 za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość, tj. QALY) zarówno z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

[REDACTED]

W porównaniu zaś do refundowanych preparatów złożonych naloksonu z oksykodonem wiązało się z wyższym kosztem, przy takich samych efektach klinicznych.

Na podstawie wyników analizy podstawowej wykazano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne ekonomicznie z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do placebo. Nie wykazano zasadności ekonomicznej finansowania leku Rizmoic® względem preparatu złożonego naloksonu z oksykodonem.

## 4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

### 4.2.1. „DETERMINISTYCZNA” ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „DSA\_AE” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

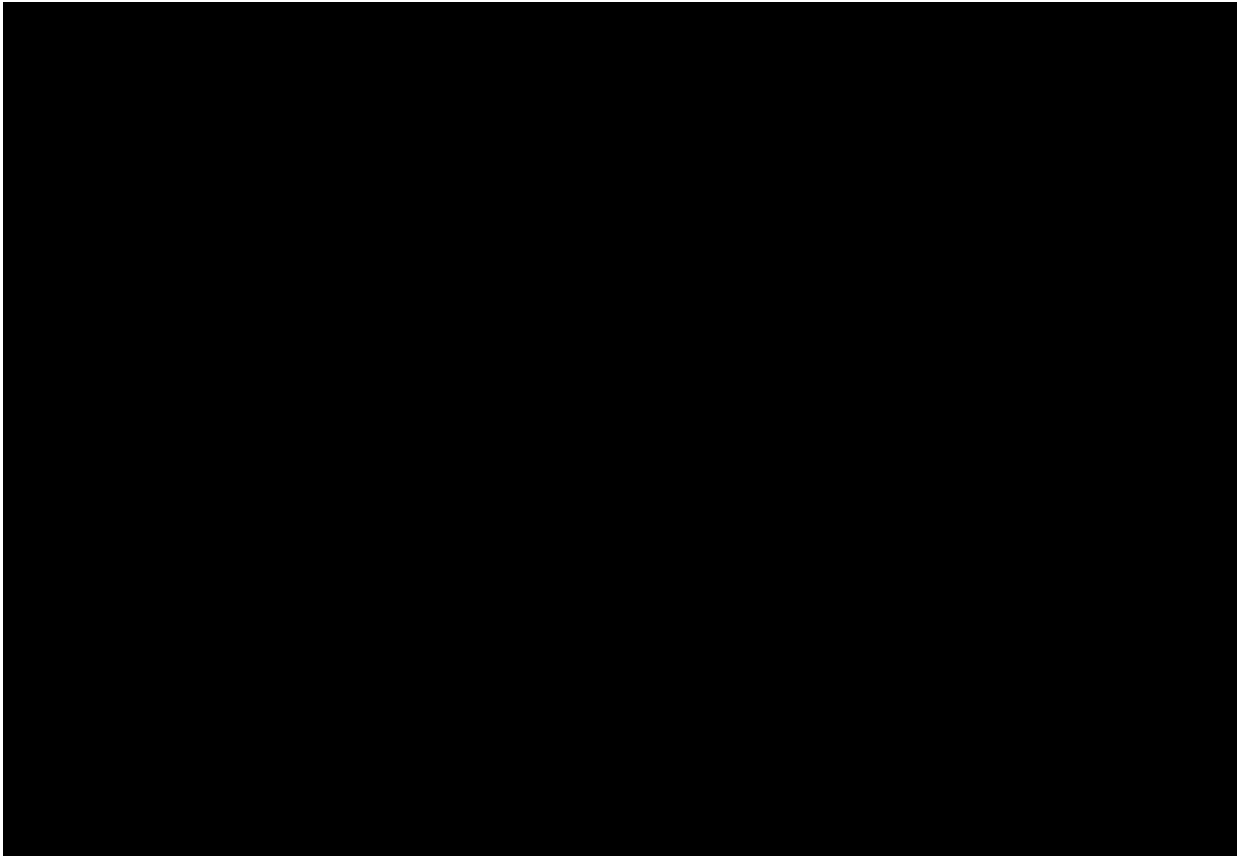
[Redacted text block]

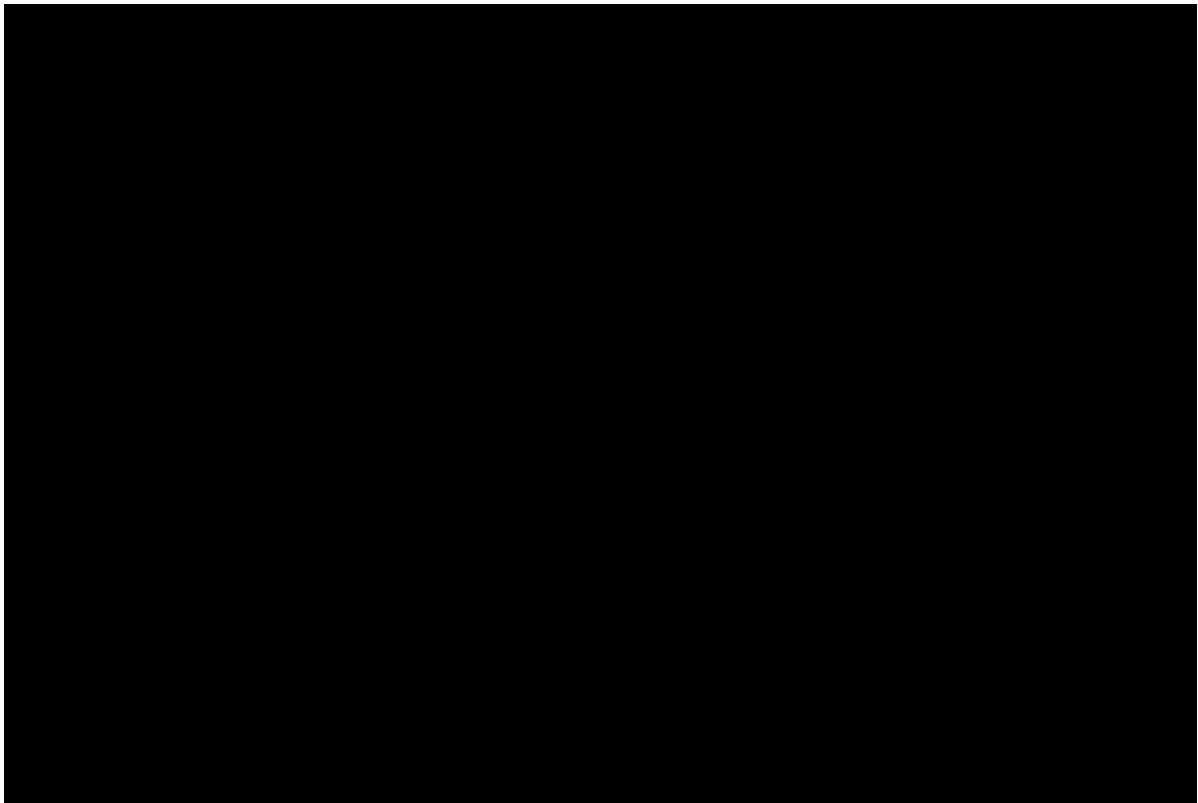
[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.2.2. **PROBABILISTYCZNA ANALIZA 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 11. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		95% LCI	95% UCI
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	95% LCI	95% UCI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41]. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z jedyną opcjonalną technologią refundowaną.

Do ograniczeń należy również zaliczyć dostępne informacje na temat średniego zużycia świadczeń medycznych w praktyce klinicznej w Polsce wśród chorych z analizowanej populacji oraz przebiegu choroby wśród pacjentów po zakończeniu stosowania porównywanych opcji terapeutycznych. Pomimo braku takich danych w analizie uwzględniono najbardziej wiarygodne założenia i wartości parametrów. Dane te pochodziły z kilku źródeł, a syntezę odrębnych źródeł informacji należy traktować jako ograniczenie (szczegóły w rozdziałach 2. i 3.). Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości potwierdzono zadowalającą stabilność wniosków.

## 6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

### 6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

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

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

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii.



## **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

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

## **7. DYSKUSJA**

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych leku Rizmoic® w leczeniu OIC wśród chorych z bólem nowotworowym.

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

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest bardziej skuteczne od „placebo”; założono że stosowanie wnioskowanej technologii jest tak samo skuteczne jak stosowanie naloksonu z oksykodonem ale droższe od stosowania naloksonu z oksykodonem i związane z ICER względem „placebo” mniejszym od progu opłacalności z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.



## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wykazano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne ekonomicznie z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do placebo. Stosowanie leku Rizmoic® w leczeniu zapańc indukowanych opioidami wśród chorych z bólem nowotworowym uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi związane było z:

[REDACTED]

- niższym od progu opłacalności (147 024 za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość, tj. QALY) inkrementalnym współczynnikiem kosztów-efektywności (ICER) względem „placebo” z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.

[REDACTED]

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni większą różnorodność opcji terapeutycznych zalecanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju preparatu do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji i może poprawić ich wyniki zdrowotne. Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli dodatkowo na skuteczne leczenie zaburzeń indukowanych opioidami również wśród pacjentów stosujących inne opioidy niż oksykodon – w chwili obecnej refundowane we wnioskowanym wskazaniu są wyłącznie preparaty złożone naloksonu z oksykodonem.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: luty 2020).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors 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/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2019).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos 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](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017. M.P.2019.1040.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: listopad 2019).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: listopad 2019).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, listopad 2019 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2019 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2019).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [48] Wartości stawek kapitałowych, porad i ryczałtów w POZ. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 115/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, z dnia 30 sierpnia 2019 r.
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] SEER\*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Cited 2019 Apr 15]. Available from <https://seer.cancer.gov/explorer/>
- [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: wrzesień 2019).
- [55] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2019 r. Dz.U. 2018 poz. 1794
- [56] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r.
- [57] Baza danych KRN. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/#w>
- [58] KRN. Nowotwory złośliwe w Polsce 2016. [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2016.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf)
- [59] J. Didkowska, U. Wojciechowska. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku – chorobowość 5-letnia. Nowotwory. Journal of Oncology 2011;61(4):332.
- [60] Wolff R, Al M, Zaim R, Lang S, Leunis A, Noake C, Ryder S, Worthy G, Stirk L, Armstrong N, Riemsma R, Severens JL, Kleijnen J. Naloxegol for treating opioid-induced constipation: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2015. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1312401/#/>
- [61] Katakami N, Harada T, Murata T, Shinozaki K, Tsutsumi M, Yokota T, Arai M, Tada Y, Narabayashi M, Boku N. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. J Clin Oncol. 2017 Dec 1;35(34):3859-3866..
- [62] GUS. Trwanie życia w 2018 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-2,13.html>
- [63] Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata K, Shinozaki K, Yokota T, Suzuki Y, Narabayashi M, Boku N. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2017 Jun 10;35(17):1921-1928.
- [64] AOTMiT. AWA dla Targin nr AOTM-OT-4350-27/2013. Styczeń 2014.
- [65] AOTMiT. AWA dla Targin nr OT.4350.8.2016. lipiec 2016.
- [66] Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. Future Oncol. 2017 Apr;13(9):833-841. doi:10.2217/fon-2016-0423..
- [67] 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.
- [68] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [69] 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>.
- [70] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [71] Komunikat DGL z 25-07-2019. Wielkość kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do kwietnia 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [72] van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage. 2016 Jun;51(6):1070-1090.e9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
- [73] van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol. 2007 Sep;18(9):1437-49.
- [74] O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, Mikus G, Morlion BJ, Perez-Cajaraville J, Pogatzki-Zahn E, Varrassi G, Wells JC. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017 Jan;21(1):3-19. doi: 10.1002/ejp.970.
- [75] Andresen V, Banerji V, Hall G, Lass A, Emmanuel AV. The patient burden of opioid-induced constipation: New insights from a large, multinational survey in five European countries. United European Gastroenterol J. 2018 Oct;6(8):1254-1266. doi: 10.1177/2050640618786145.
- [76] McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. Eur J Pain. 2006 Feb;10(2):127-35.

- [77] Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med.* 2009 Jan;10(1):35-42. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00495.x.
- [78] Hale M, Wild J, Reddy J, Yamada T, Arjona Ferreira JC. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;2(8):555-564. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30105-X.
- [79] Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, Reddy J, Baba Y, Yamada T, Arjona Ferreira JC. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain.* 2018 May;159(5):987-994.
- [80] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna dla Suboxone nr AOTMiT-OT-4350-13/2015. Lipiec 2015.
- [81] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [82] Penning-van Beest FJA, van den Hank P, Klok RM, et al. Quality of life in relation to constipation among opioid users. *J Med Econ* 2010;13:129-35
- [83] Van der Linden MW, van den Haak P, Penning-van Beest FJA, et al. Patient reported quality of life in cancer patients on opioid therapy is influenced by constipation. *Value Health* 2008;11:A485
- [84] Roeland EJ, Sera CJ, Ma JD. More opioids, more constipation? Evaluation of longitudinal total oral opioid consumption and self-reported constipation in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2019 Jul 22. doi:10.1007/s00520-019-04996-7.
- [85] Søndergaard J, Christensen HN, Ibsen R, Jarbøl DE, Kjellberg J. Healthcare resource use and costs of opioid-induced constipation among non-cancer and cancer patients on opioid therapy: A nationwide register-based cohort study in Denmark. *Scand J Pain.* 2017 Apr;15:83-90. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.01.006.
- [86] Abramowitz L, Béziaud N, Labreze L, Giardina V, Caussé C, Chuberre B, Allaert FA, Perrot S. Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: a cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study. *J Med Econ.* 2013 Dec;16(12):1423-33. doi: 10.3111/13696998.2013.851082.
- [87] Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, i wsp. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med.* 2012 Jan;26(1):50-60
- [88] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [89] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [90] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [91] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [92] Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2018 May 5. pii: gutjnl-2018-316001.
- [93] Lawson R, King F, Marsh K, Altincatal A, Cimen A. Impact of Treatment with Naloxegol for Opioid-Induced Constipation on Patients' Health State Utility. *Adv Ther.* 2016 Aug;33(8):1331-46. doi: 10.1007/s12325-016-0365-y.
- [94] Coyne KS, Sexton C, LoCasale RJ, King FR, Margolis MK, Ahmedzai SH. Opioid-Induced Constipation among a Convenience Sample of Patients with Cancer Pain. *Front Oncol.* 2016 Jun 8;6:131. doi: 10.3389/fonc.2016.00131.
- [95] Hatswell AJ, Vegter S. Measuring quality of life in opioid-induced constipation: mapping EQ-5D-3 L and PAC-QOL. *Health Econ Rev.* 2016 Dec;6(1):14
- [96] Christensen HN, Olsson U, From J, Breivik H. Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life. *Scand J Pain.* 2016 Apr;11:104-110.
- [97] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r.
- [98] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12.09.2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [99] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2020 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	11
Tabela 2. Dostępne dane na temat prawdopodobieństw przejść między stanami po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem analizowanych interwencji.....	25
Tabela 3. 5-letnie wskaźniki przeżycia względnego chorego na nowotwór [50]. .....	27
Tabela 4. Zidentyfikowane zestawy wag użyteczności. ....	28
Tabela 5. Kalkulacja cen i limitu produktu Rizmoic®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa. ....	31
Tabela 6. Koszt dziennych dawek leków zawierających oksykodon (75 mg/d oksykodonu = 150 ekwiwalentów mg morfiny doustnej na dobę). .....	32
Tabela 7. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	35
Tabela 8. Parametry i założenia analizy podstawowej. ....	38
Tabela 9. Wyniki analizy podstawowej. ....	40
Tabela 10. Progowe ceny zbytu netto. ....	40
Tabela 11. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej. ....	46
Tabela 12. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 09.11.2019). .....	58
Tabela 13. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności. ....	61
Tabela 14. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	66
Tabela 15. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 09.11.2019). ....	67
Tabela 16. Eksperti, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze. ....	71
Tabela 17. Ankieta wykorzystana w opracowaniu .....	72
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości. Część 1. ....	78
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości. Część 2. ....	80
Tabela 20. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	84

---

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Wyniki modelowania – odsetek pacjentów stosujących Rizmoic® oraz odsetek pacjentów żyjących w kolejnych latach horyzontu czasowego. ....	19
Rysunek 2. Schemat modelu. ....	23
Rysunek 3. Parametryczne modele przeżycia bez utraty odpowiedzi na leczenie. ....	25
Rysunek 4. Diagram tornado dla porównania z „placebo”. ICER z perspektywy NFZ. ....	42
Rysunek 5. Diagram tornado dla porównania z „placebo”. ICER z perspektywy wspólnej. ....	42
Rysunek 6. Diagram tornado dla porównania z naloksonem-oksykodonem. Różnica w koszcie z perspektywy NFZ. ....	43
Rysunek 7. Diagram tornado dla porównania z naloksonem-oksykodonem. Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej. ....	44
Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ. ....	45
Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa wspólna. ....	46
Rysunek 10. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). ....	60
Rysunek 11. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. ....	70

## 12. ANEKS

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

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

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

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z zaparciami indukowanymi przez opioidy – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z analizowanej populacji (chorzy na nowotwór, stosujący opioidy w bólu nowotworowym, z lub bez zapań, uprzednio leczeni środkami przeciwszczepającymi).

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



---

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

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

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

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

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

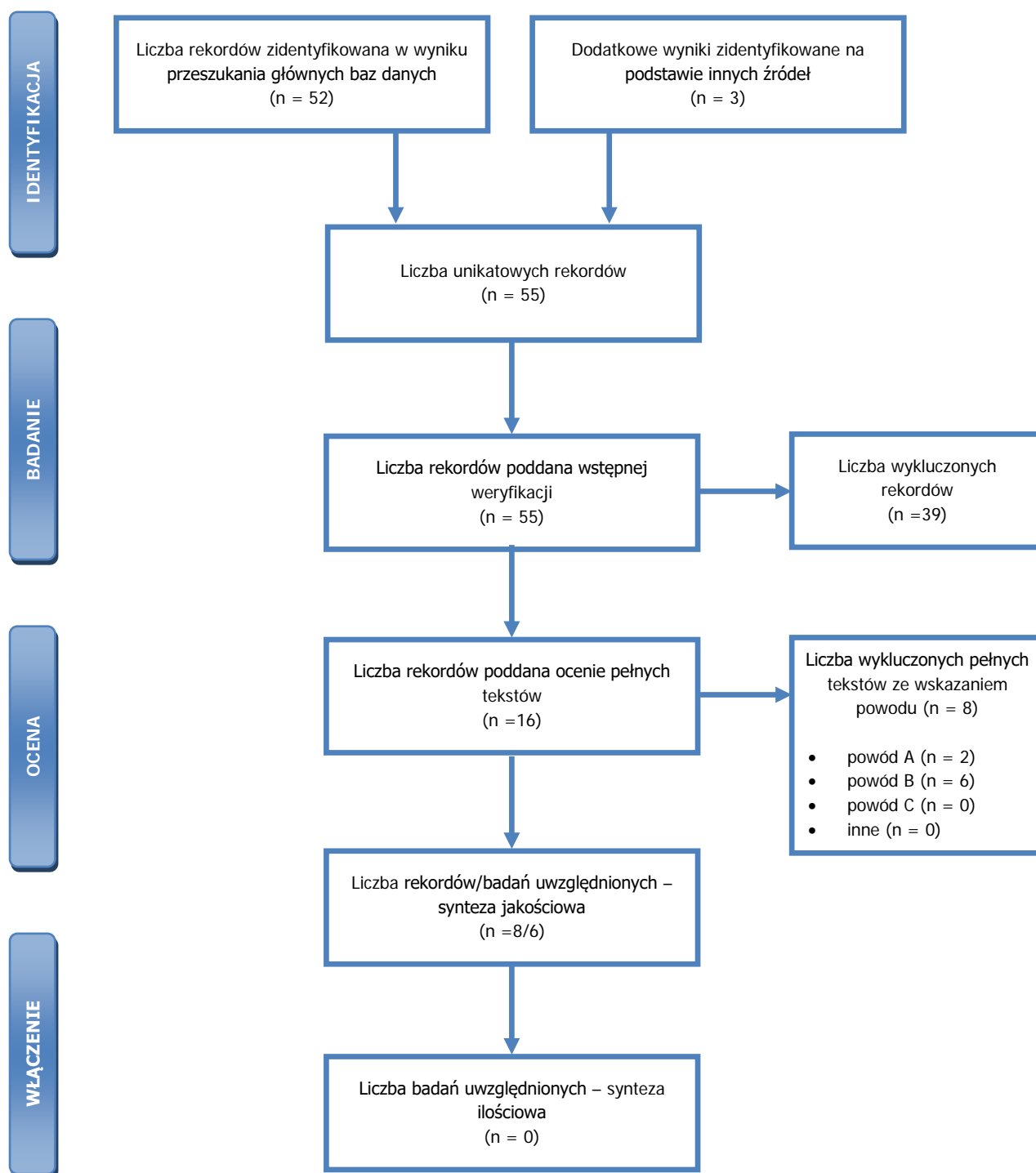
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 12. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 09.11.2019).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	<b>Populacja</b> <i>(opioid OR opioids OR opiate) AND (constipation OR dyschezia OR colonic inertia OR obstipation OR obstruction)</i>	2683	1952
#2	<b>Interwencja</b> naldemedine OR rizmoic OR symproic	52	128
#3	<b>Punkty końcowe</b> <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 utilites))</i>	485 250	767 523
#4	<b>Metoda pomiaru</b> <i>hul 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>	115 952	9 651
#5	<b>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</b> PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/!lm NOT [medline]/!lm)	52	0
Suma rekordów		52	
Liczba unikatowych rekordów:		52	
<b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażzeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:</b>		3 rekordy: [60], dane z COMPOSE 1 i 2 (materiały dostarczone przez Zamawiającego) i inne dane Zamawiającego	
<b>Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2018, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+ZAPARCIE</b>		0	
<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		55	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		55	
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		16	
sumarycznie**:		8	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	<b>wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):</b>	2	
	<b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):</b>	6	
	<b>z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):</b>	0	
	<b>inne:</b>	0	
<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		6 źródeł danych w 8 rekordach: [60], [93], dane z COMPOSE 1 i 2 (materiał dostarczony przez Zamawiającego), [82], [83], [95], [96]	

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



Rysunek 10. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 6 badań dotyczących wag użyteczności pacjentów z OIC przedstawionych w 8 osobnych rekordach.

Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.**

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
[60], [93]	Analiza wyników EQ-5D uzyskana w ramach randomizowanych badań klinicznych (KODIAC 4 i 5) oceniających skuteczność naloksegułu w leczeniu OIC u chorych z bólem nienowotworowym; N=836	<p>Wyniki analizy wieloczynnikowej wskazują na:</p> <p>i) wyższą wagę użyteczności osób bez objawów OIC (p=0,012)</p> <p>ii) interakcję czasu leczenia i rodzaju leczenia (im dłuższy okres stosowania naloksegułu tym wyższa dodatkowa korzyść)</p> <p>Zidentyfikowano dwa podstawowe zestawy wag [60]:</p> <p>1) bez dodatkowego efektu stosowania PAMORA (bez OIC: 0,630; z OIC: 0,564)</p> <p>2) uwzględniający wpływ stanu klinicznego i leczenia (bez OIC, leczeni: 0,642; bez OIC, nieleczeni: 0,613, z OIC: 0,553)</p> <p>3) uwzględniający wpływ stanu klinicznego, czasu leczenia i rodzaju leczenia (bez OIC, leczeni – 1 i 2 cykl: 0,620; bez OIC, leczeni – 3 i kolejne cykle: 0,665; bez OIC, nieleczeni: 0,613, z OIC: 0,553)</p>	<p>i) Zaobserwowano dodatkowy, korzystny wpływ stosowania PAMORA na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji wynikający nie tylko z redukcji objawów OIC, ale również redukcji innych objawów z układu pokarmowego (trudno jednoznacznie wyjaśnić charakter dodatkowego efektu ze względu na obecność interakcji dwóch czynników predykcyjnych czasu i rodzaju leczenia);</p> <p>ii) Najbardziej wiarygodne źródło [60] (najwyższa liczebność grup chorych, najbardziej dokładna analiza, kwestionariusz EQ-5D), ale dotyczy innej technologii lekowej i ocenia wagi użyteczności w grupie pacjentów bez nowotworu. Zidentyfikowana zestaw wag najlepiej odzwierciedlający strukturę analizowanego modelu decyzyjnego (bez objawów OIC, z lub bez leczenia).</p>
COMPOSE 1 i 2 (materiał dostarczony przez Zamawiającego)	Dodatkowe wyniki randomizowanych badań klinicznych (COMPOSE 1 i 2 [78]) oceniających skuteczność naldemedyny w leczeniu OIC u chorych z bólem nienowotworowym; wyniki otrzymane poza protokołem w ramach konwersji danych pacjentów z badań na EQ-5D z wykorzystaniem dostępnych algorytmów konwersji [95]	<p>Waga użyteczności:</p> <p>1) bez OIC: 0,5152384, SE=0,00723532</p> <p>2) z OIC: 0,4597821, SE=0,00857279</p>	<p>Materiał ograniczony ze względu na: i) inną grupę chorych (ból nienowotworowy); ii) ograniczenia metody mapowania. Zaletą jest jedynie rodzaj leczenia (przedstawione dane dotyczą pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, ale w innym wskazaniu)</p>
[82], [83]	Badanie ankietowe wśród chorych stosujących opioidy (ból nowotworowy i nienowotworowy łącznie) w Holandii, N=689, kwestionariusz EQ-5D	<p>Waga użyteczności [82]:</p> <p>1) niezaawansowana choroba:</p> <p>a) bez OIC: 0,65</p> <p>b) z OIC: 0,31</p> <p>1) zaawansowana choroba:</p> <p>a) bez OIC: 0,61</p> <p>b) z OIC: 0,41</p> <p>3) łącznie (średnia ważona liczbą chorych):</p> <p>a) bez OIC: <b>0,645</b></p> <p>b) z OIC: <b>0,329</b></p> <p>Waga użyteczności [82]:</p>	<p>i) Zestawy wag użyteczności wykorzystany w modelu dla jedynej opcjonalnej technologii refundowanej [64], [65]</p> <p>ii) dotyczy chorych z bólem nienowotworowym lub bólem nowotworowym</p> <p>iii) badanie przekrojowe wśród klientów aptek w Holandii (inny kraj, ograniczona reprezentatywność)</p>

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
		1) nowotwór (N=113): a) bez OIC: <b>0,63</b> b) z OIC: <b>0,39</b>	
[95]	Analiza wyników EQ-5D uzyskana w ramach badania klinicznego oceniającego skuteczność lubiprostonu w leczeniu OIC u chorych z bólem nienowotworowym; N=439; analiza w celu testowania dostępnych i oszacowania nowych algorytmów mapowania PAC-QOL do EQ-5D	Uznano, że PAC-QOL nie może zostać użyty do oceny wag użyteczności, ze względu na swoje ograniczenia (nie wychwytuje wszystkich aspektów związanych z użyciem opioidów i OIC). Niemniej jednak, w badaniu przedstawiono wagi użyteczności dla stanów różniących się liczbą wypróżnień na tydzień (<3 lub 3+: 0,395 i 0,463)	i) Dane wykorzystane przy ocenie wyników COMPOSE 1 i 2 – nie uwzględnione w osobnej analizie; ii) Inna definicja obecności OIC (pominięcie redukcji liczby wypróżnień w wyniku leczenia jak w definicji odpowiedzi wykorzystanej w niniejszym opracowaniu – uzależnienie tylko od aktualnej liczby wypróżnień)
[96]	Przekrojowe, internetowe badanie ankietowe wśród chorych stosujących opioidy i raportujących OIC, Norwegia – Szwecja, N=417, EQ-5D	a) bez OIC: 0,629 b) z OIC: 0,555	i) brak potwierdzenia klinicznego diagnozy OIC ii) inny kraj, ograniczona reprezentatywność
<b>Dodatkowe materiały uzyskane od Zamawiającego</b>	Agregacja danych z badań obserwacyjnych wykorzystana do oceny wag użyteczności chorych z analizowanej populacji – modelowanie aspektu związanego z modyfikacją leczenia opioidami w wyniku wystąpienia OIC; dane wykorzystane w modelu centralnym Wnioskodawcy	Waga użyteczności chorych z nowotworem i OIC określono na poziomie 0,54 [94]. Wpływ OIC na wagę użyteczności określono z uwzględnieniem innych badań obserwacyjnych: - strukturę zmiany leczenia opioidami (zmiana dawki, zakończenie leczenia, zmiana leku) określono na podstawie wyników badania [75]; - wśród osób niezmieniających schematu stosowania opioidy przyjęto zmianę wagi użyteczności jak w badaniu [93] (bez OIC: 0,630; z OIC: 0,564) - wśród osób zmieniających schemat leczenia opioidem wykorzystano możliwość wystąpienia bólu u tych pacjentów (zależne od nasilenia bólu wagi użyteczności określono na podstawie badania [76]; odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie bólu – na podstawie badania [77]) Na podstawie w/w danych ustalono, że wystąpienie OIC może być związane z redukcją wagi użyteczności o 0,145	Wariant alternatywny pozwalający uchwycić dodatkowe aspekty związane z wnioskowaną technologią, tj. modyfikacją leczenia opioidami

Informacje na temat wybranych źródeł danych przedstawiono w rozdziale 3.5.7. niniejszego opracowania.

Szczegóły na temat wartości poszczególnych wag użyteczności znajdują się w części 3. arkusza „Dane” modelu dołączonego do opracowania.

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu OIC (por. rozdział 2.3.).

### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu,

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

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak naldemedyny),
- 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 (zapytania bez nazwy handlowej) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

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

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

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

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

Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i



---

praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej.

Tabela 14. 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
<b>Łącznie</b>	-	<b>Łącznie</b>	<p>((((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))))</p>	<b>Łącznie</b>	<p>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>

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

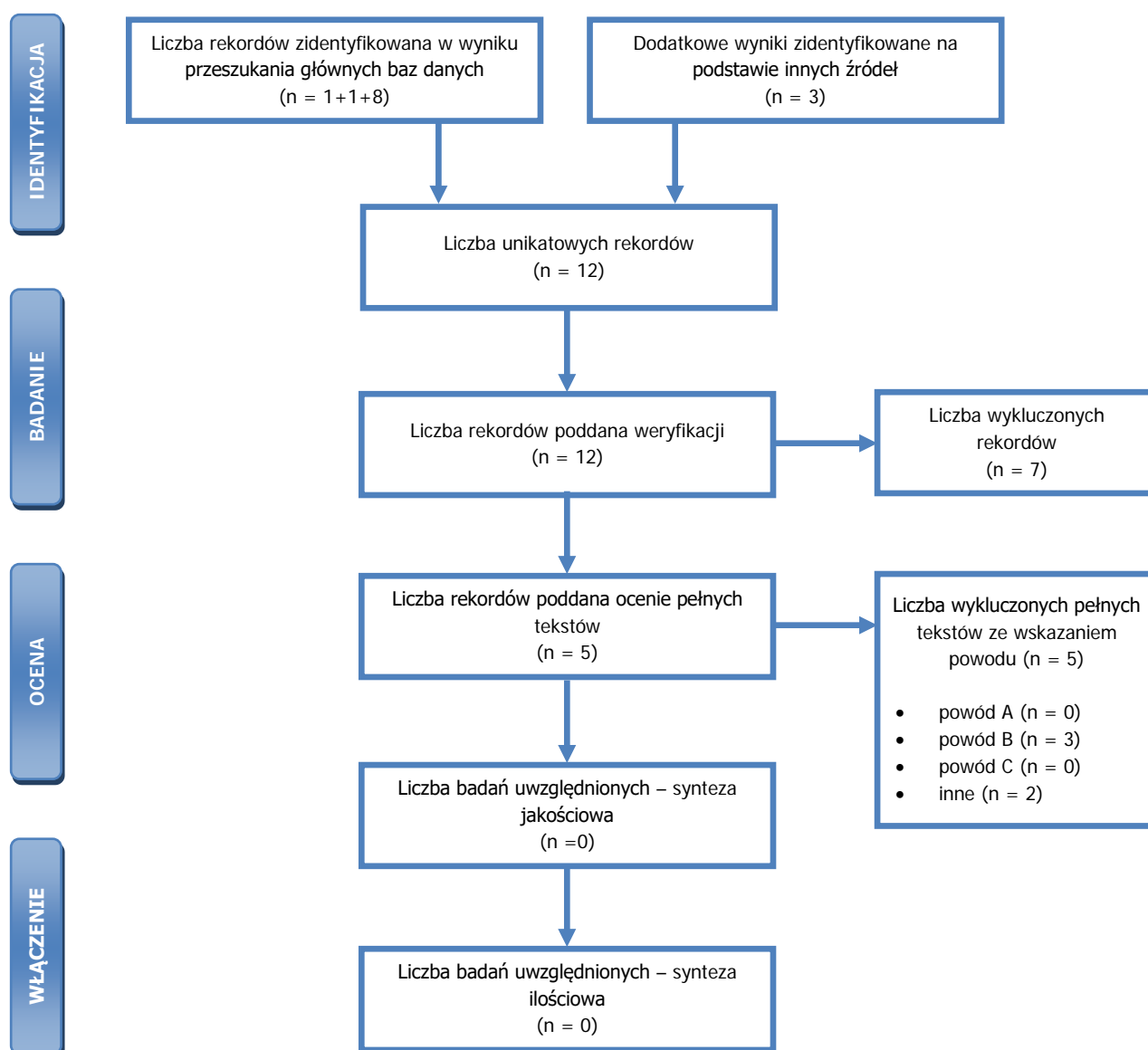
Tabela 15. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 09.11.2019).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<u>Interwencja</u> naldemedine OR rizmoic OR symprolc	1	52	128
#2	<b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	806 376	1 123 216

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	1	1	8
	Suma rekordów		10	
	Liczba unikatowych rekordów:		9	
	Dodatkowe źródła informacji*:		3 (NICE, AWMMSG, SMC)	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		12	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		12	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		5	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		5	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		3	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0	
	• inne:		2 (niezakończone oceny AWMMSG i NICE – w trakcie oceny Rizmoic)	
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<b>0</b>	

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



Rysunek 11. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii.

### 12.3. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii i zużycia zasobów medycznych wśród polskich chorych z zapańciami indukowanymi opioidami, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 3 ekspertów klinicznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondenta badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Eksperci, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.**

Ekspert	Informacje na temat eksperta
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]

Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej.

Ankieta wykorzystaną w analizie przedstawiono poniżej. Wszystkie odpowiedzi ekspertów zamieszczono a arkuszu „Ankiety” modelu dołączonego do opracowania.

**Tabela 17. Ankieta wykorzystana w opracowaniu**

Proszę o uzupełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o Pani/Pana wiedzę dotyczącą epidemiologii i praktyki klinicznej leczenia zapań indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z nowotworem uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi.

W ramach większości pytań kwestionariusza wyróżniono grupę chorych kwalifikujących się do leczenia **naldemedyną**, tj.:

- pacjentów dorosłych z bólem nowotworowym wymagającym stosowania opioidów;
- pacjentów, u których występują zaparćia indukowane opioidami;
- pacjentów uprzednio leczonych środkami przeciwszczającymi;

Stwierdzenia „*analizowane wskazanie*” i „*analizowana populacja*” odnosić się będą wyłącznie do wskazania i populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia naldemedyną zgodnie z w/w informacjami.

Niniejszy kwestionariusz ma na celu:

- identyfikację sposobu leczenia chorych z analizowanej populacji;
- ocenę liczebności analizowanej populacji w Polsce (liczby pacjentów, którzy mogą stosować naldemedynę w Polsce).

Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o własne doświadczenie i obserwacje lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.

**Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.**

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i nazwy jednostki reprezentowanej przez respondenta:

*Pani/Pana dane osobowe zostaną udostępnione wyłącznie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na jej prośbę, ale nie zostaną przedstawione publicznie w żadnym opracowaniu.*

**Cześć I. Zagadnienia dotyczące epidemiologii analizowanego problemu zdrowotnego**










<input type="checkbox"/>	[Redacted]	[Redacted]								
<input type="checkbox"/>	[Redacted]	[Redacted]								
<input type="checkbox"/>	[Redacted]	<table border="1"><tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr><tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr></table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]									
	[Redacted]	[Redacted]								
<input type="checkbox"/>	[Redacted]	[Redacted]								
<input type="checkbox"/>	[Redacted]	[Redacted]								
<input type="checkbox"/>	[Redacted]	[Redacted]								
<input type="checkbox"/>	[Redacted]	[Redacted]								

	f. [REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	

a. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

c. [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	a. 				
■					
	■ 				

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

#### 12.4. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości. Część 1.

Nr	Koszt całkowity (PLN) - NFZ			Koszt całkowity (PLN) - wspólna			Koszt Rizmoic®		Koszt nalokson-oksykodon		Różnica w koszcie - NFZ		Różnica w koszcie - wspólna	
	Rizmoic®	„Placebo”	Nalokson	Rizmoic®	„Placebo”	Nalokson	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna	vs „Placebo”	vs Nalokson	vs „Placebo”	vs Nalokson
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]


Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Rizmoic® w leczeniu zaparć indukowanych opioidami u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, uprzednio leczonych środkami przeciwszczaćjącymi.




Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości. Część 2.

Nr	QALY			QALYG		CER (PLN/QALY) - NFZ		CER (PLN/QALY) - wspólna		ICER vs "placebo" (PLN/QALYG)		Ceny, art 13 ust 3		Ceny vs „Placebo”		Ceny vs Nalokson	
	Rizmoic®	„Placebo”	Nalokson	vs „Placebo”	vs Nalokson	Rizmoic®	Nalokson	Rizmoic®	Nalokson	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna







DSA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



## 12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 20. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Luty 2020
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 mar 2020)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje: 9 listopada 2019
§ 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 9-Tabela 10.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 9-Tabela 10.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 9-Tabela 10.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 9-Tabela 10.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 9-Tabela 10.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 8.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 8.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast</li> </ul>	TAK	Tabela 9-Tabela 10. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 9-Tabela 10. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 2.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

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

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 14., Tabela 15	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 12, Tabela 13	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci</li> </ul>	TAK	Rysunek 11.	-



	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 10	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.2	-
	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 3.5.7. i 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	

	identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 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

<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>4. W.AOTM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	-	Brak opublikowania wymogów
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-

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

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

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

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

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