Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i zperspektywy płatnikaza świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczegoVotubia®(ewerolimus) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnegow warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA

[redacted]

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<table>
<tr><td>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</td><td colspan="3">Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa
Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com
telefon: 0 607 345 792</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Autorzy analizy ekonomicznej</td><td>Imię i nazwisko (inicjały)</td><td>Stanowisko</td><td>Wkład pracy</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez(nazwa firmy, dane kontaktowe)</td><td colspan="3">Novartis Poland Sp. z o. o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa</td></tr>
<tr><td>Konflikt interesów</td><td colspan="3">Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa</td></tr>
</table>

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU 4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY 5
STRESZCZENIE 6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ 10
2. PROBLEM DECYZYJNY 10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA 11
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA 13
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE 14
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ 17
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ 19
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ 27
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA 27
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA 27
3.3. HORYZONT CZASOWY 28
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ 29
3.5. MODELOWANIE 30
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH 30
3.7. OCENA KOSZTÓW 43
3.8. DYSKONTOWANIE 52
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI 53
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ 54
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ 58
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ 58
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI 59
4.3. UZASADNIENIE CENY WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII KTÓREJ SKŁADOWĄ JEST LEK SIEROCY 64
4.4. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ 67
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY 68
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA 68
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA 68
6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH 69
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA 75
7. DYSKUSJA 75
8. WNIOSKI KOŃCOWE 77
9. BIBLIOGRAFIA 79
10. SPIS TABEL 86
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW 87
12. ANEKS 88
12.1. METODY PRZEPROWADZENIE I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO 88

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	ang. *Cost-Effectiveness Analysis;* Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry;* Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. *Cost-Effectiveness Ratio;* Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. *Confidence Interval;* Przedział ufności
CUA	ang. *Cost-Utility Analysis;* Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. *Cost-Utility Ratio;* Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
EBM	ang. *Evidence-Based Medicine;* Medycyna oparta na dowodach naukowych
EXIST-1	ang. *Examining everolimus In a Study of TSC - 1;* Akronim randomizowanego badania klinicznego fazy III oceniającego efekty stosowania ewerolimusu wśród pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (Identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT00789828) [65]
LCI	ang. *lower confidence interval;* Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. *Life Years;* Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome;* Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnika publiczny i świadczeniobiorca (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. *Quality-Adjusted Life Years;* Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QOLCE	ang. *The Quality-of-Life in Childhood Epilepsy;* Kwestionariusz oceny jakości życia dotyczącej dzieci z padaczką
RDI	ang. *Relative dose intensity;* Względna intensywność dawki zastosowanych substancji czynnych
SEGA	ang. *Subependymal Giant Cell Astrocytoma;* Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy
TSC	ang. *Tuberous Sclerosis Complex;* Stwardnienie Guzowate
UCI	ang. *upper confidence interval;* Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. *World Health Organization;* Światowa Organizacja Zdrowia

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

I. Oceniono zasadność ekonomiczną realizacji programu lekowego „Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia" w warunkach polskich.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

[redacted]

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus)w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

[redacted]

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome;* populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1]niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenciz gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, spełniający kryteria włączenia do proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus) wśród pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowanoplacebo[41], które zostało pominięte w niniejszej analizieze względu na: status sierocy leku będącego składową wnioskowanej technologii, aspekty etyczne uniemożliwiające ocenę wpływu zastosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite w ramach badań klinicznych, a także brak wszechstronnych badań zapewniających korelację punktów końcowych badań klinicznych z istotnymi efektami zdrowotnymi wśród pacjentów z analizowanej populacji i wynikający z nich brak możliwości wiarygodnego przełożenia efektywności eksperymentalnej na wyniki końcowe użyteczności (np. zyskane lata życia, zyskane

QALY), a także koszty związane ze stosowaniem placebo w analizowanym wskazaniu – zrezygnowano z podejścia utylitarnego na rzecz podejścia egalitarnego**(C)**,

[redacted]

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji owpisaniu wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającemu stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia".

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Obecnie produkt leczniczy Votubia® finansowany jest ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ) chemioterapia niestandardowa, gdzie istnieje możliwość jego zastosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji.
Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r.[33] produkt Votubia® jest wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowane w ramach TPZ.

[redacted]

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Votubia® (ewerolimus) wśród pacjentów z analizowanej populacji, w warunkach szpitalnych, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia".

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [41].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Na podstawie analizy danych z wytycznych praktyki klinicznej (przede wszystkim polskich, ale również zagranicznych), a także opinii ekspertów klinicznychustalono, że jedyną rekomendowaną metodą leczenia systemowego pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego jest zastosowanie wnioskowanej technologii[41].

Ze względu na brak wskazania w wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) innych opcji leczenia, które mogą być stosowane w analizowanej populacji chorych, a także ze względu na aktualne wykorzystanie wnioskowanej technologii u większości pacjentówz analizowanej populacji w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej lub badań klinicznychnależy stwierdzić, że odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej technologiijest placebo (szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego[41]).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

* zgodnie z predefiniowanymi kryteriami oceny statystycznej drugorzędowych punktów końcowych badania klinicznego EXIST-1 statystyczna ocena wyników dotyczących progresji nowotworu, stopnia nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym czy wielkości naczyniakomięśniakotłuszczaka możliwa jest wyłącznie w przypadku wykazania istotnych różnic w odniesieniu do częstotliwości napadów padaczkowych [65]. Klasyczna statystyka nie pozwala tym samym na ocenę istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami pacjentów w zakresie wskazanych powyżej punktów końcowych – można jednakże interpretować klinicznie wskazane różnice.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Votubia®[45] i zakres wnioskowanego wskazania, który w pełni pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem oraz zcharakterystyką większości pacjentów włączonych do badań klinicznych stanowiących dowód na skuteczność wnioskowanej technologii[42].

[redacted]

Kryteria włączenia i kryteria wykluczenia pacjentów z proponowanego programu lekowego zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zakres proponowanego programu lekowego.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[redacted]	[redacted]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

[redacted]

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych[42] ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologiijestbardziej skuteczne od placebo.
Na tej podstawie w ramach niniejszej analizy ekonomicznej podjęto próbę uwzględnienia efektów zastosowania porównywanych interwencji.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego EXIST-1 wskazują, że zastosowanie ewerolimusu w porównaniu do placebo wiąże się z:

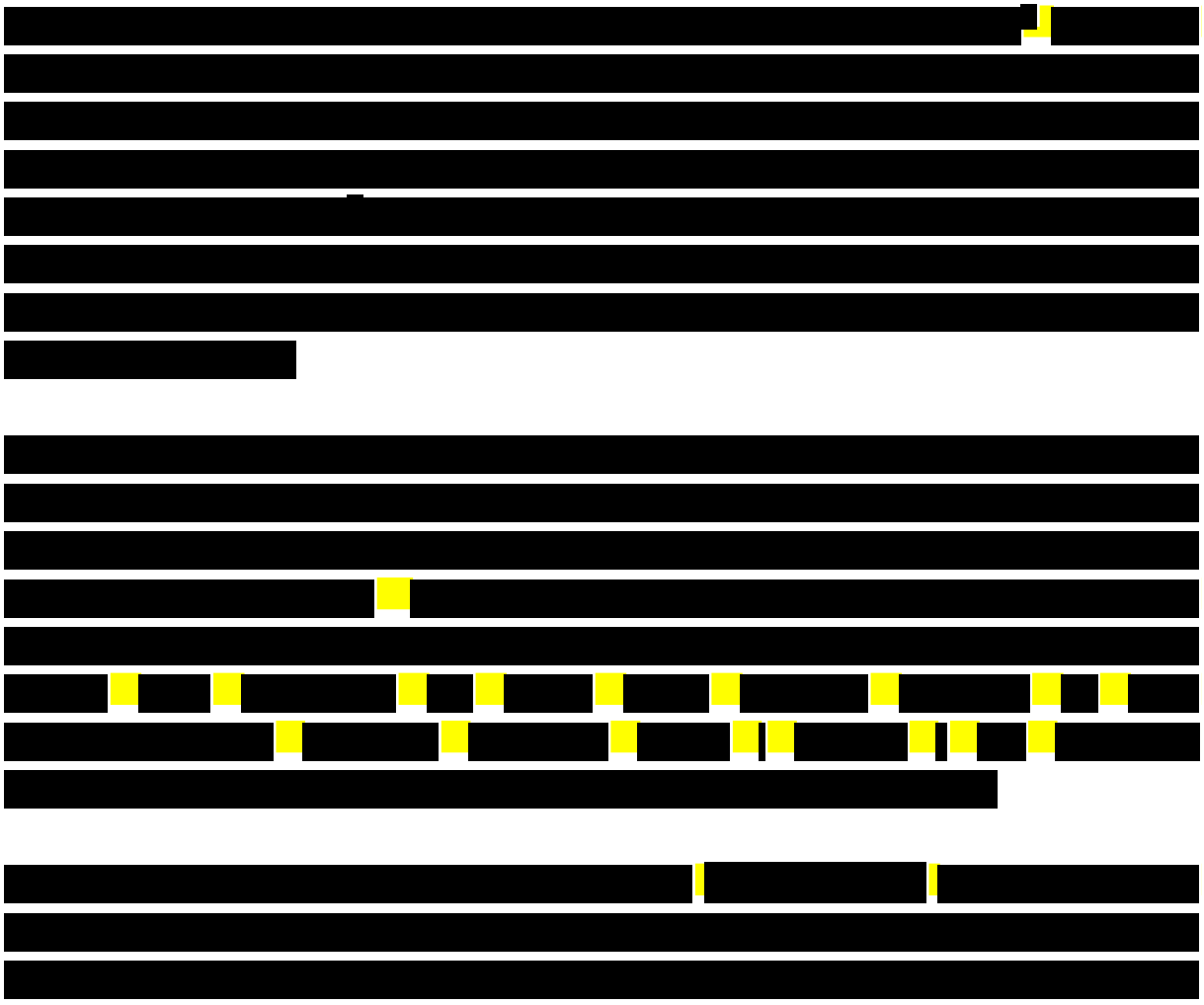
- istotnie statystycznie (p<0,05) i/albo istotnie klinicznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia: odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w populacji ogólnejoraz w populacji pacjentów w przedziale wiekowym 3-18 lat; zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego; zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego o ≥50%, ≥30% oraz powyżej 0% po 12., 24. i 48. tygodniach obserwacji; częściowej oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym; ogólnej odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian w zakresie naczyniakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym; kontynuacji leczenia (w momencie zakończenia okresu obserwacji wynoszącego 9,7 miesiąca),
- istotną statystycznie i/albo istotną klinicznie (p<0,05) przewagą ewerolimusu nad placebo w zakresie:zmniejszenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w 12. i 24. tygodniu od rozpoczęcia terapii oraz zmniejszenia objętości podwyściółkowych guzków okołokomorowych w odniesieniu do wartości początkowej w 12., 24. i 48. tygodniu od rozpoczęcia leczenia,
- istotnie statystycznie i/albo istotnie klinicznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia: stabilizacji choroby; choroby postępującej (w ocenie centralnego komitetu), progresji gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego; zwiększenia objętości gwiaździaka podwyściółkowego

olbrzymiokomórkowego o ≥0% oraz ≥10% po 12., 24. i 48. tygodniach i ≥25% po 12. i 24. tygodniach; stabilizacji w zakresie zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym; stabilizacji oraz progresji w zakresie naczyniakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym; rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia progresji choroby oraz w fazie podwójnie zamaskowanej,

- porównywalnym prawdopodobieństwem wystąpienia: odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w subpopulacji pacjentów z mutacją TSC1, stosujących leki przeciwpadaczkowe, w subpopulacji mężczyzn, chorych w wieku < 3 lat oraz ≥18 lat (należy podkreślić, iż w powyższych subpopulacjach liczebności poszczególnych grup były bardzo niskie – od kliku do kilkunastu pacjentów na grupę, co najprawdopodobniej wpłynęło na brak uzyskania istotności statystycznej pomiędzy grupami); wskaźnika kontroli choroby (dotyczącego zmian: objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, nasilenia zmian skórnych związanych ze stwardnieniem guzowatym oraz zmian w zakresie naczyniakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym),
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia pogorszenia w zakresie gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego oraz porównywalnym odsetkiem pacjentów, u których nie było możliwe przeprowadzenie oceny w zakresie: odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego, odpowiedzi na leczenie dotyczącej zmian skórnych oraz naczyniakomięśniakotłuszczaków związanych ze stwardnieniem guzowatym,
- brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do: zmiany objętości gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego w 48. tygodniu od rozpoczęcia badania, zmniejszenia objętości gwiaździaków podwyściółkowych mózgu w odniesieniu do wartości początkowej oraz zmiany częstości napadów padaczkowych po 24. tygodniach leczenia względem wartości początkowej (zarówno w populacji ogólnej, jak również w subpopulacji chorych, u których raportowano napady padaczkowe w momencie rozpoczęcia badania) [42].

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych nie była możliwa wiarygodna ocena wpływu zastosowania wnioskowanej technologii na jakość życia oraz przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji [42]. Przedstawiono wyłącznie dane dotyczące wpływu wnioskowanej technologii na jakość życia ocenianą z wykorzystaniem kwestionariusza specyficznego dla padaczki wśród opiekunów dzieci z SEGA – dane pochodzące z badania rejestracyjnego bez grupy kontrolnej[42] (szczegóły w rozdziale 3.6.2.).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Analizie problemu decyzyjnego [41] oraz rozdziale 2.3. niniejszego opracowania punkty końcowe badania klinicznego EXIST-1 pozwalają na ocenę skuteczności klinicznej ocenianego leku sierocego, jednakże przy braku wszechstronnych badań zapewniających korelację punktów końcowych badań klinicznych z istotnymi efektami zdrowotnymi wśród pacjentów z analizowanej populacji nie istnieje możliwość wiarygodnego przełożenia mierzonej w badaniach klinicznych efektywności eksperymentalnej (tzn. wyników pośrednich, wyrażonych w skali specyficznej dla badanej choroby) na wyniki końcowe użyteczności (np. zyskane lata życia, zyskane QALY) czy zdarzenia związane z wynikami końcowymi użyteczności i/albo kosztami istotnymi z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (np. konieczność przeprowadzenia zabiegu ratującego życie).



[†] przeszukano PubMed, EMBASE i bibliotekę Cochrane'a z uwzględnieniem następującego wyrażenia: *((Astrocytoma OR Astrocytomas) OR (Subependymal giant cell) OR (Subependymal giant cell astrocytoma) OR (Subependymal giant cell tumor) OR SEGA OR SGCT) AND ((Tuberous sclerosis complex) OR (Tuberous sclerosis) OR (Tuberous sclerosis complices) OR (Bourneville Syndrome OR Bourneville Disease) OR (Bourneville Phacomatosis OR Phakomatosis Bourneville) OR (Epiloia OR Epiloias))*

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 2. Wyniki zdrowotne przeprowadzenia zabiegu resekcji gwiaździaka olbrzymiokomórkowego wśród pacjentów z TSC. Synteza ilościowa wyników przeglądu medycznych baz danych.

Badanie / parametr	Liczba pacjentów, u których wystąpił zgon jako komplikacja zabiegu	Liczba pacjentów, u których przeprowadzono częściową resekcję nowotworu	Liczba pacjentów, u których konieczne było zastosowanie VPS* po zabiegu	Liczba pacjentów, u których wystąpiły komplikacje	Liczba pacjentów poddawanych radioterapii po zabiegu resekcji nowotworu
Wyniki zdrowotne chirurgicznego zabiegu resekcji nowotworu					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie / parametr	Liczba pacjentów, u których wystąpił zgon jako komplikacja zabiegu	Liczba pacjentów, u których przeprowadzono częściową resekcję nowotworu	Liczba pacjentów, u których konieczne było zastosowanie VPS* po zabiegu	Liczba pacjentów, u których wystąpiły komplikacje	Liczba pacjentów poddawanych radioterapii po zabiegu resekcji nowotworu
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie / parametr	Liczba pacjentów, u których wystąpił zgon jako komplikacja zabiegu	Liczba pacjentów, u których przeprowadzono częściową resekcję nowotworu	Liczba pacjentów, u których konieczne było zastosowanie VPS* po zabiegu	Liczba pacjentów, u których wystąpiły komplikacje	Liczba pacjentów poddawanych radioterapii po zabiegu resekcji nowotworu
[redacted]					

Zestawienie wyników zdrowotnych planowanego zabiegu chirurgicznego SEGA (wyniki meta-analizy badań obserwacyjnych) z opinią ekspertów w zakresie oceny wyników zdrowotnych zabiegu chirurgicznego wśród pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki zdrowotne zabiegu chirurgicznego SEGA.

[redacted]		

Przeprowadzona meta-analiza cechuje się szeregiem ograniczeń, w tym przede wszystkim uwzględnieniem badań obserwacyjnych o różnej metodologii, jednakże stanowi jedyne źródło informacji na temat zbiorczych wyników zdrowotnych przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego SEGA.

Na uwagę zasługuje, że dostępne są informacje na temat niekorzystnych wyników zdrowotnych leczenia wodogłowia w dzieciństwie[111]. Dostępne są również doniesienia o niekorzystnych rokowaniach pacjentów, u których w wieku dziecięcym zdiagnozowano astrocytomę niskiego stopnia [112]. Obydwa źródła dotyczą jednakże znacznie szerszej populacji pacjentów niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu.

Mając na uwadze wyniki porównania przeżycia całkowitego osób z populacji generalnej oraz osób ze stwardnieniem guzowatym [116]można przypuszczać, że wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji są istotnie gorsze od wskazanych w publikacjach referencyjnych [111], [112].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp.komandytowa[42].

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

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne[1]-[29], [36], [59], [76], [117], [118], [119], [121], [122].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione wRozporządzeniu[36].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [36] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

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

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracownicza opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę)

nie są mierzalne w warunkach polskich. Brakuje również dowodów dotyczących wpływu zastosowania wnioskowanej technologii na kategorie kosztu pośredniego (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5. oraz informacje przedstawione w rozdziale 5. Analizy problemu decyzyjnego [41]).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Zgodnie z proponowanym zakresem programu lekowego oceniana interwencja będziestosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia zdarzeń wykluczających z terapii ewerolimusem (m.in. zaplanowanie zabiegu chirurgicznego, ciąża, powikłania hematologiczne; por. informacje przedstawione w rozdziale 2.4.).

Nie są dostępne informacje na temat oczekiwanej długości terapii z wykorzystaniem wnioskowanej technologii; dostępne informacje kliniczne dotyczą średniego okresu jej stosowania od 41 tygodni [65] do 34 miesięcy [75].

Mając na uwadzepotencjalny wpływ wnioskowanej technologii na długość życia pacjentów z analizowanej populacji (zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych – por. informacje w rozdziale 2.5. oraz informacje przedstawione w rozdziale 5. Analizy problemu decyzyjnego[41]), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien zostać ustalony na poziomie trwania życia.

Nie są dostępne informacje na temat wyników leczenia pacjentów z analizowanej populacji w okresie dłuższym niż raportowany w ramach badań klinicznych.
Na tej podstawie w opracowaniu uwzględniono horyzont czasowy ustalony na poziomie okresu stosowania analizowanej technologii w ramach badań klinicznych.
Uwzględniono trzy warianty oceny długości horyzontu czasowego:

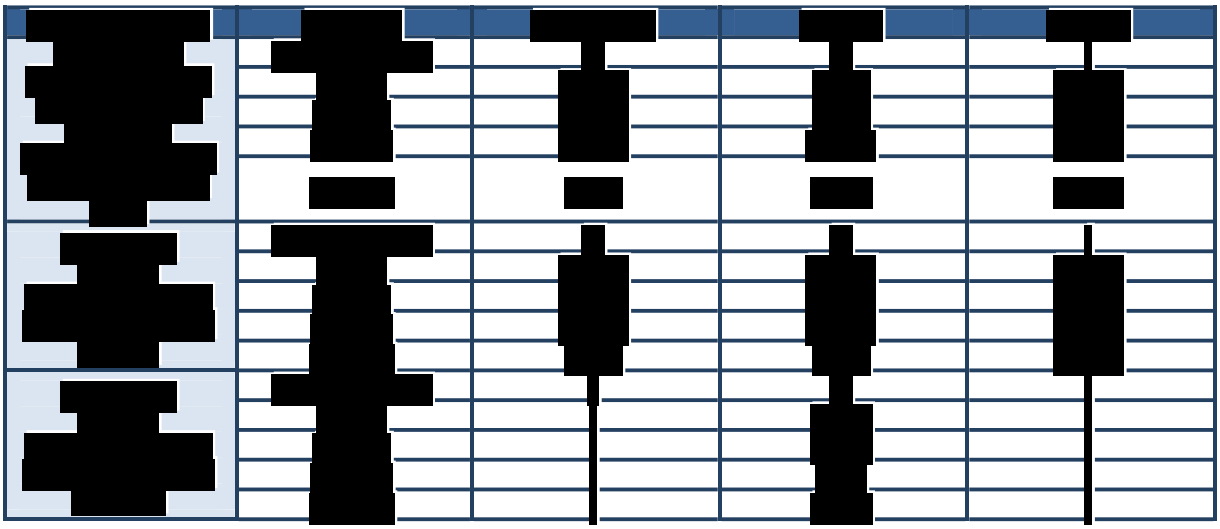
- na podstawie wyników badania EXIST-1 (311,57 dni przy uwzględnieniu liczby dni w latach przestępnych; 95% CI: 289,18 – 333,96; zakres: 168,00 – 552,30; wariant 1.)[65],
- na podstawie wyników badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii (1 040,96 dni; 95% CI: 959,11 – 1 122,81; zakres: 143,06 – 1 433,61; wariant 2.)[66]
- jednoroczny horyzont czasowy (arbitralnie przyjęty horyzont czasowy; wariant 3.) .

W ramach analizy podstawowej uwzględniono horyzont czasowy na poziomie mediany okresu ekspozycji na produkt Votubia® w ramach badania rejestracyjnego (34,2 miesiące; zakres: 4,7 – 47,1)[75].

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wykazano, że wiąże się ona z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem - bez względu na stopień nasilenia, działań niepożądanych wymagających zastosowania dodatkowej terapii, klinicznie istotnych działań niepożądanych, klinicznie istotnych działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych wymagających redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, działań niepożądanych wymagających czasowego przerwania leczenia; następujących działań niepożądanych klasyfikowanych według układów i narządów: choroby układu pokarmowego, choroby skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia psychiczne, choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; następujących działań niepożądanych bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem: owrzodzenie jamy ustnej; następujących działań niepożądanych podejrzewanych o związek z badanym lekiem (bez względu na stopień nasilenia): zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej; następujących hematologicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): przedłużony czas częściowej tromboplastyny, obniżenie poziomu hemoglobiny; następujących biochemicznych działań niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia): wzrost poziomu całkowitego cholesterolu, zmniejszenie poziomu wodorowęglanów, wzrost poziomu AST, wzrost poziomu ALT oraz następujących klinicznie istotnych działań niepożądanych (bez

[3] jeżeli najkorzystniejsza zmiana wielkości guza świadczy o jego wzroście (>0) oznacza to, że pozostałe pomiary wielkości guza świadczyły o wyższej wartości względnej zmiany wielkości guza, więc na pewno były dodatnie

względu na ich związek z zastosowanym leczeniem): działania niepożądane ogółem, zapalenie jamy ustnej/owrzodzenie jamy, cytopenia; zapalenia jamy ustnej wymagającego modyfikacji dawki leku lub czasowego przerwania leczenia oraz owrzodzenia jamy ustnej wymagającego zastosowania dodatkowej terapii [42].

[redacted]

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

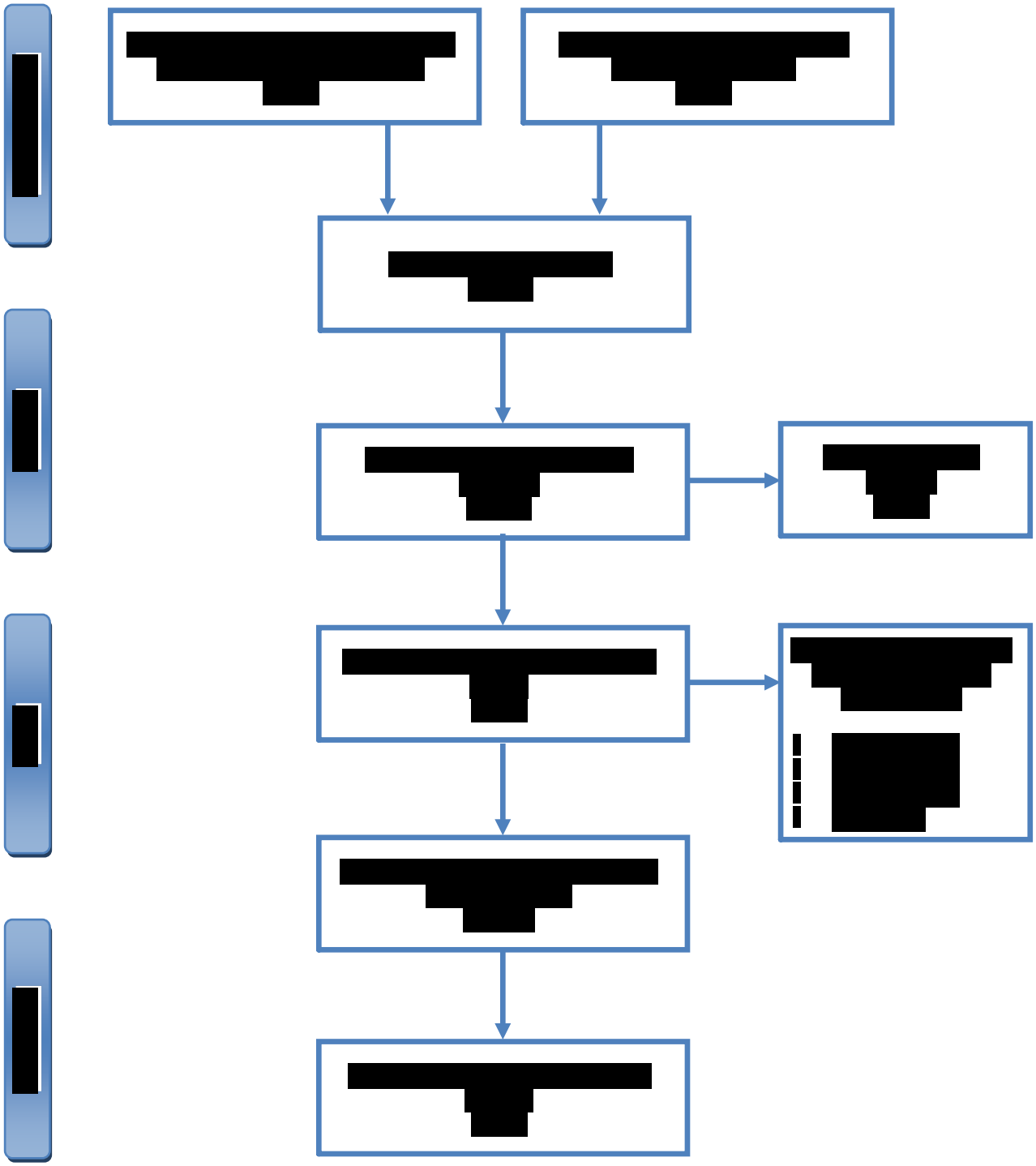
Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme (www.hta.ac.uk)*, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [30], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *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, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted] CS [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted] SE A

[redacted]

[redacted]

SE A [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted] SE A	[redacted] ediand [redacted] SE A
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest ocena kosztów leczenia pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest próba porównania kosztów stosowania produktu Votubia®w odniesieniu do stosowaniaplacebo (por. rozdział 2.3.) zakończona jednakże niepowodzeniem ze względu na brak możliwości przełożenia punktów końcowych badań klinicznych na istotne zdarzenia kliniczne co najmniej związane z kosztem z jednej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (np. konieczność przeprowadzenia resekcji nowotworu).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) oraz perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej, wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów bezpośrednich, 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 w przypadku możliwości jego estymacji) lub kategorie kosztu bezpośrednio związane z zastosowaniem wnioskowanej technologii.

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznegoi/albo świadczeniobiorcy. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) oraz dostępnej literatury (por. rozdziały: 2.5., 3.5., 3.6. i 6.2.).

[redacted]

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. oraz w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe" modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ[47]-[58](wrzesień 2013).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późń. zm.)[33]oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 września 2013 roku[40].

[redacted]

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapiępacjentówz gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym

(ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

[redacted]

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano tylko koszt leków stosowanych w terapii działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

Oceny wysokości ceny punktu rozliczeniowego świadczeń z analizowanego zakresu (Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna, AOS w zakresie: onkologia) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami [31]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2013 roku (por. arkusz „Koszt punktu” w modelu dołączonym do opracowania).
Dysponując ww. danymi określono średnią cenę punktu rozliczeniowego ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa po trzech świadczeniodawców z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 10. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne[31].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
Punkt w lecznictwie ambulatoryjnym (zakres: onkologia)	10,22 PLN**

* uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju; ** uwzględniono średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu onkologii; wykorzystano wartość określoną jako średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu onkologii, określony z uwzględnieniem trzech kontrahentów z każdego oddziału NFZ o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w 2013 roku.

Wycenę punktową świadczeń medycznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Wykaz świadczeń" modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 11. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu[48], [49], [50], [55], [58].

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

Średnie koszty jednostkowe leków, innych niż ewerolimus (szczegółowo omówionego w rozdziale 3.7.2) przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leki, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli poniżej), przedstawiono w arkuszu „Wykaz leków" dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-maj 2013 roku [38].

Tabela 12. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu[38], [40].

Substancja / produkt	Jednostka	Koszt jednostkowy	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	opakowanie	16,35 PLN	17,89 PLN
Nystatyna Teva	opakowanie	0,00 PLN	16,71 PLN
Hydrocortisonum Aflofarm	opakowanie	0,00 PLN	9,45 PLN

W ramach analizy uwzględniono dwa warianty obliczania kosztów leków. Pierwszy z nich uwzględnia marżę hurtową obowiązującą w 2013 r. na poziomie 6%, natomiast drugi marżę hurtową obowiązującą od 2014 r. – 5% [33]. W ramach analizy podstawowej uwzględniono aktualne ceny leków refundowanych z marżą hurtową określoną na poziomie 6%.
W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ na wnioskowanie obniżenia wysokości marży hurtowej do 5%.

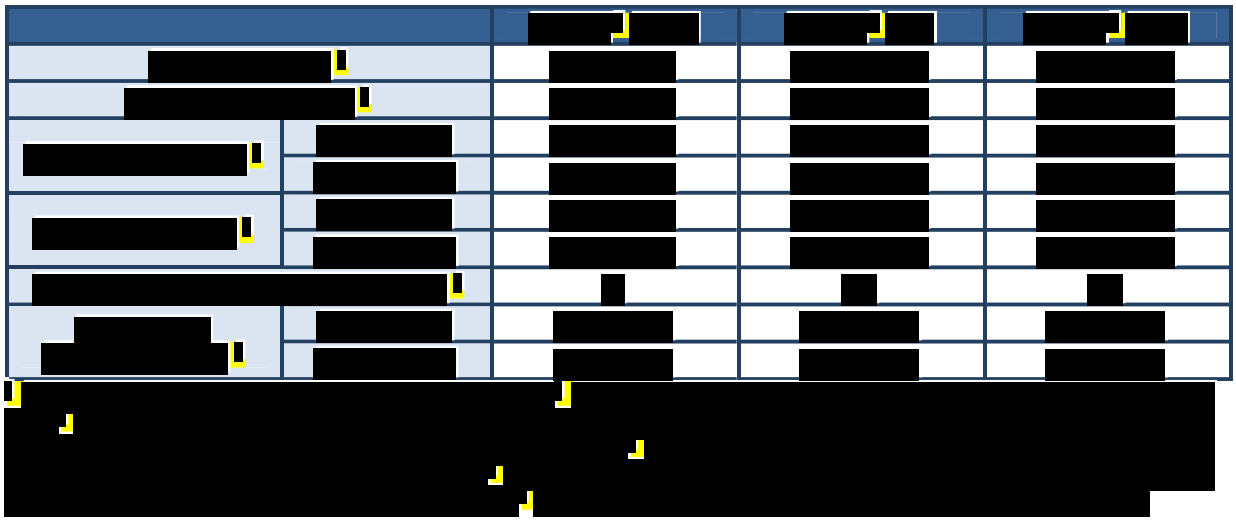
W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

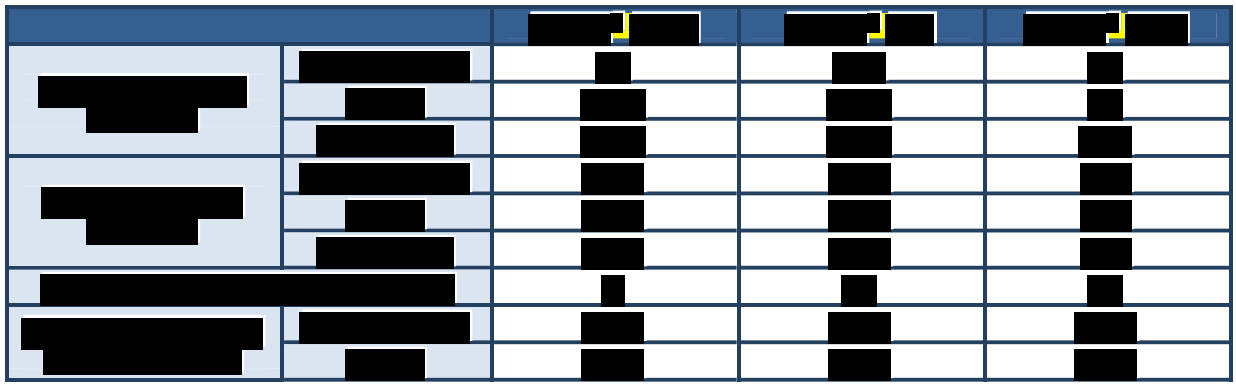
3.7.2.1. KOSZT LECZENIA PRODUKTEM VOTUBIA® W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

3.7.2.2. KOSZT ŚWIADCZEŃ DIAGNOSTYCZNYCH I POBYTOWYCH

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 7.3.2. Analizy problemu decyzyjnego [41] z wysokim prawdopodobieństwem ryczałt roczny za diagnostykę zostanie ustalony na poziomie wyceny świadczenia równej 34,4 punkty (wycena świadczenia 5.08.08.0000016 „Diagnostyka w programie leczenia raka nerki" w ramach którego stosowany jest ewerolimus [40], [48]).
Tym samym ustalono, że świadczenia diagnostyczne w proponowanym programie lekowym będą generować roczny koszt z perspektywy płatnika publicznego na poziomie 1 788,80 PLN.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.7.3. KOSZT LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

[redacted]

[redacted]

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok(por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%[1],[36].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów[1].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie ±5% wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od -3,5% do +1,5% wartości podstawowej (3,5%).

3.9. 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-, wielokierunkową (w tymwartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku dostępnych danych dotyczących zarówno zakresu jak i 95% przedziału ufności w ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono szerszy zakres niepewności.

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10.W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania.

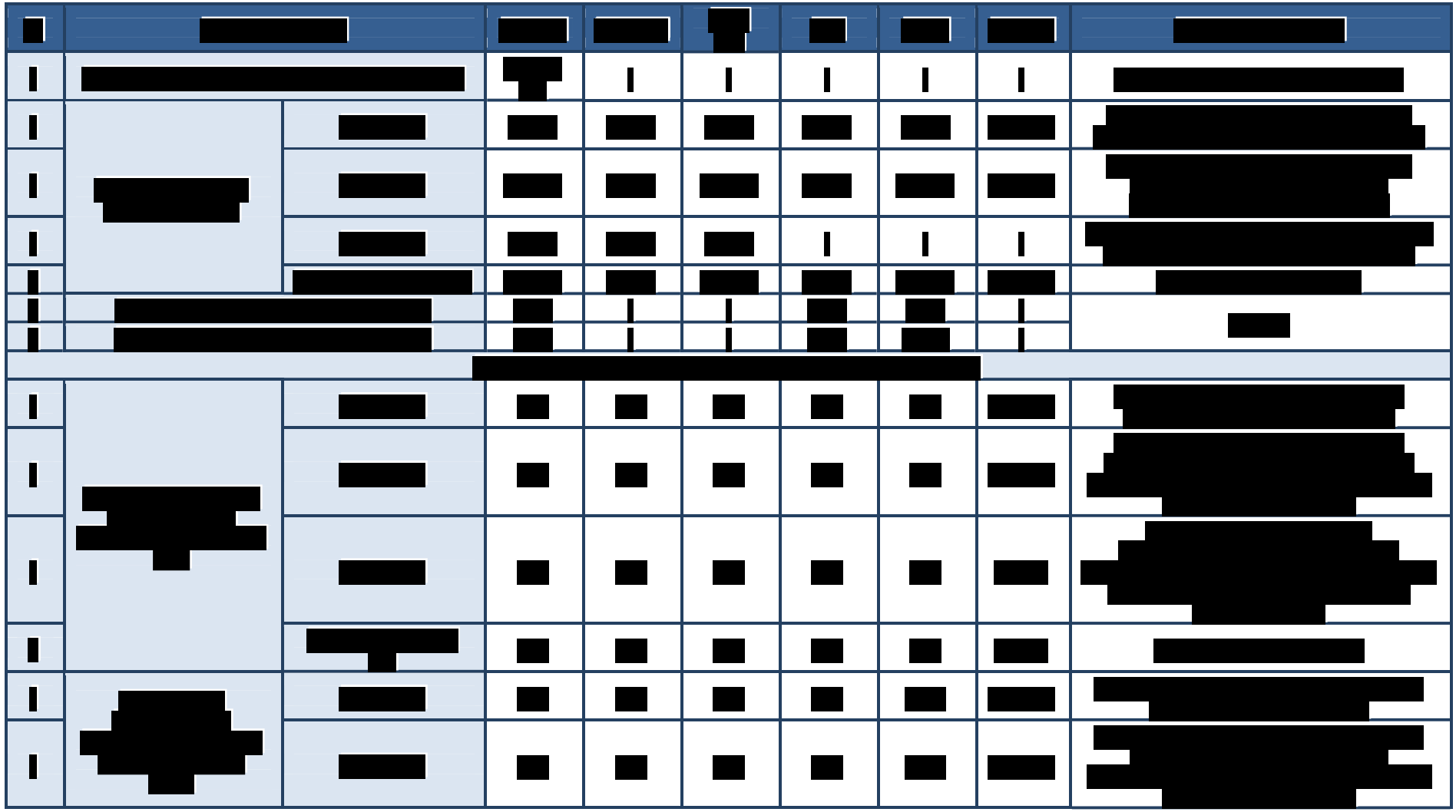
[redacted]

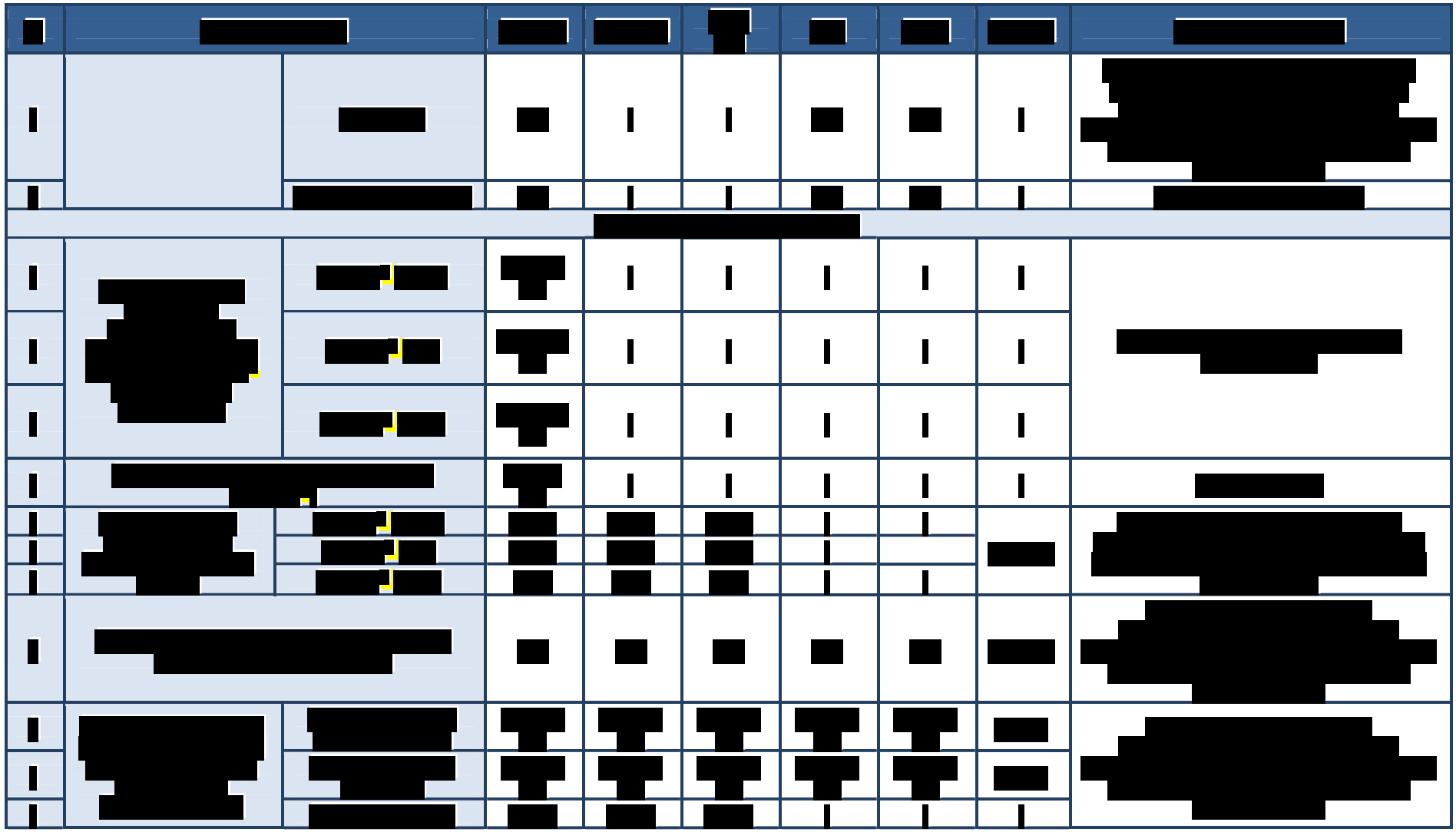
[redacted]

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów uwzględnione w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 17. Parametry modelowania.





[redacted]

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. 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]

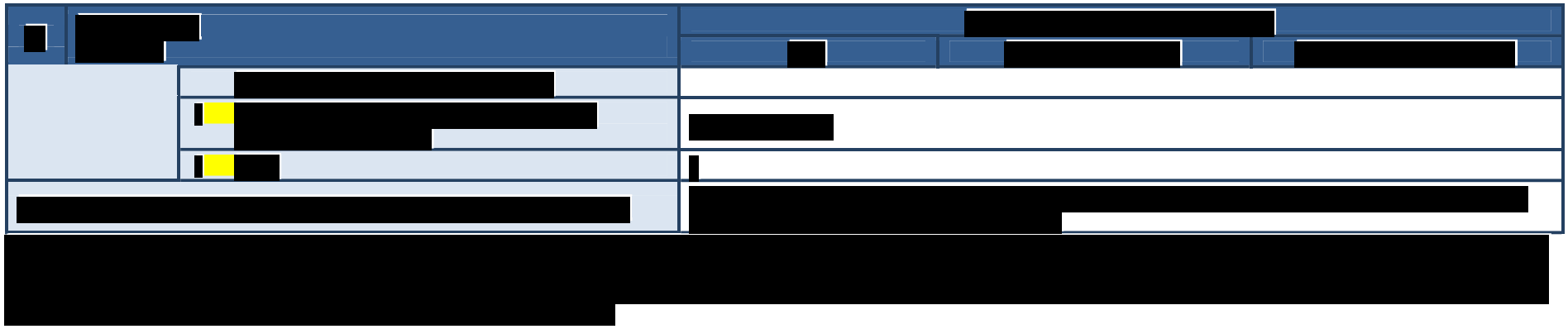
[redacted]

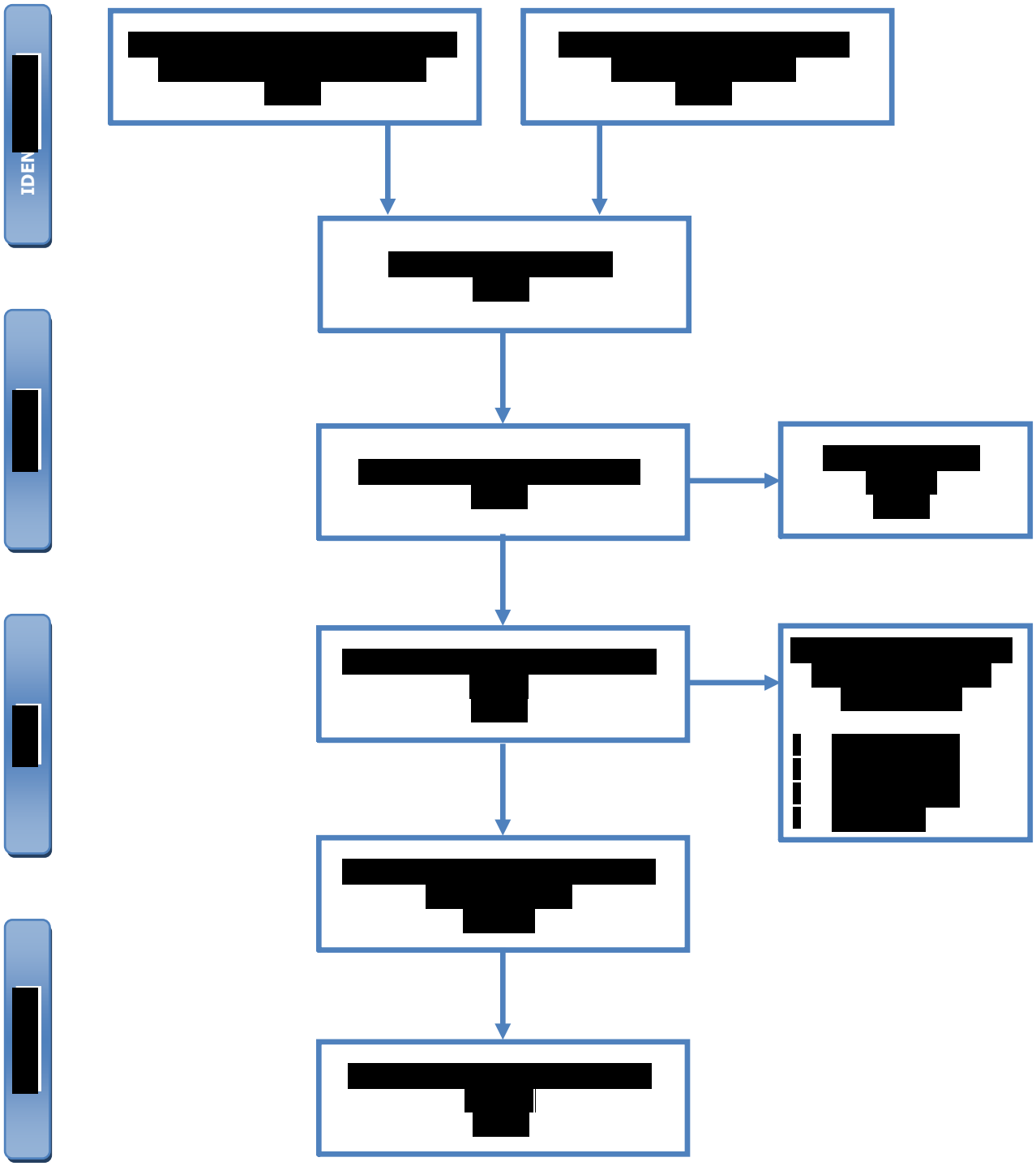
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Votubia® w leczeniu chorych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.
Oceniono adekwatność proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego lub informacje dostarczone przez Wnioskodawcę.

Na uwagę zasługuje, iż w ramach niniejszego opracowania uwzględniono wyłącznie kategorie kosztu potwierdzone wynikami badań klinicznych, informacjami uzyskanymi z Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka" i/albo informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach:2.,3. i 5.

[redacted]

Produkt leczniczy Votubia® został zarejestrowany przez Europejską Agencję do spraw Leków (EMA) w analizowanym wskazaniu 2 września 2011 roku [45]. Poza procedurą centralną Unii Europejskiej lek zarejestrowano w krajach takich jak: Szwajcaria, Kolumbia, Brazylia, Południowa Korea, Kanada.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats;* Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty

dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Votubia® została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 23. Analiza SWOT dla finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych.

Parametr	Wartość
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

9. BIBLIOGRAFIA

[1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_-hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 26 sierpnia 2013).

[2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.

[3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.

[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 WA 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] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. British Medical Bulletin 2011; 1–15.

[28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013 May 15. [Epub ahead of print]. DOI 10.1007/s40273-013-0064-3.

[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] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 1 września 2013).

[31] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2013 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: 30sierpnia 2013).

[32] 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. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).

[33] Ustawa 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., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.

[34] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 26sierpnia 2013).

[35] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.

[36] 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 podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).

[37] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. M.P. 2012 nr 0 poz. 836.

[38] Komunikat DGL z 14.08.2013 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2013 r.; www.nfz.gov.pl.

[39] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 31sierpnia 2013).

[40] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 26sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (Dz.Urz.13.31).

[41] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa analiza problemu decyzyjnego pod tytułem "Votubia® (ewerolimus, tabletki) stosowana w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego". Kraków, wrzesień 2012 rok.

[42] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa analiza kliniczna pod tytułem "Votubia® (ewerolimus, tabletki) w leczeniu pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Analiza Kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań". Kraków, wrzesień 2013 rok.

[43] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz.U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188, z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).

[44] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 13 listopada 2012 roku w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, http://aotm.gov.pl/index.php?id=677 (ostatni dostęp: 26sierpnia 2013).

[45] Charakterystyka produktu leczniczego. Votubia®.http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf (26 sierpnia 2013 roku).

[46] Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2012 r.. Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13647_PLK_HTML.htm (ostatni dostęp: 26sierpnia 2013).

[47] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 43/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013 r. zmieniający Załącznik nr 1m do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.

[48] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 42/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013 r. zmieniający Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.

[49] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 42/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2013zmieniający Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.

[50] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 45/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. zmieniający Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 72/2011/DSOZ.

[51] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniający Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 72/2011/DSOZ.

[52] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniający Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ.

[53] Katalog radioterapii. Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniający Załącznik nr 1d do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ.

[54] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne. Załącznik nr 1g do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ zmieniający Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.

[55] Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniający Załącznik nr 1e do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ.

[56] Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniający Załącznik nr 1j do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ

[57] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 89/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2012 r. zmieniający Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 67/2011/DSOZ

[58] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012r.

[59] Sullivan PW, Ghushchyan V.Mapping the EQ-5D index from the SF-12: US general population preferences in a nationally representative sample.Med Decis Making. 2006 Jul-Aug;26(4):401-9.

[60] Petrou S, Kupek E. Estimating preference-based health utilities index mark 3 utility scores for childhood conditions in England and Scotland.Med Decis Making. 2009 May-Jun;29(3):291-303. doi: 10.1177/0272989X08327398. Epub 2009 Mar 4.

[61] Tengs TO, Wallace A.One thousand health-related quality-of-life estimates.Med Care. 2000 Jun;38(6):583-637.

[62] Valentim J., Stillman I.O. and Whalen J.D.PCN64Cost- consequence analysis (CCA) of the treatment of growing subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) secondary to tuberous sclerosis complex (TSC) in Brazil. Value in Health 2012 15:7 (A420)

[63] Stillman I.O., Whalen J.D., Sun P., Liu Z.PND10 Budget impact analysis of everolimus for the treatment of growing subependymal giant cell astrocytoma secondary to tuberous sclerosis complex. Value in Health 2011 14:3 (A203)

[64] Mainio A, Hakko H, Niemelä A, Koivukangas J, Räsänen P.Gender difference in relation to depression and quality of life among patients with a primary brain tumor.Eur Psychiatry. 2006 Apr;21(3):194-9. Epub 2005 Sep 2.

[65] Ford J, Cauwei H, Rojo E i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of RAD001 in the treatment of patients with subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC). Full Clinical Study Report. Materiał dostarczony przez Zamawiającego (*date on file*).

[66] Berry PFA, Robson M, Cheung W i wsp. Ecerolimus (RAD 001) therapy of giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. Full Clinical Study Report. Materiał dostarczony przez Zamawiającego [*date on file*].

[67] Wheless J.W., Rentz A.M., Pashos C.L., Dunn D.W., Nakagawa J., Prestifilippo J., Frost M.P6353 Patients with tuberous sclerosis complex and skin lesions: Results of a patient and caregiver survey in the United States. Journal of the American Academy of Dermatology 2013 68:4 SUPPL. 1 (AB100).

[68] Sun P, Kohrman M, Liu J, Guo A, Rogerio J, Krueger D.Outcomes of resecting subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) among patients with SEGA-related tuberous sclerosis complex: a national claims database analysis. Curr Med Res Opin. 2012 Apr;28(4):657-63. doi: 10.1185/03007995.2012.658907. Epub 2012 Feb 29.

[69] Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J.Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review.Curr Med Res Opin. 2011 Aug;27(8):1571-83. doi: 10.1185/03007995.2011.586687. Epub 2011 Jun 21.

[70] Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ.Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland.Dev Med Child Neurol. 2006 Jun;48(6):495-9.

[71] Hong CH, Darling TN, Lee CH.Prevalence of tuberous sclerosis complex in Taiwan: a national population-based study.Neuroepidemiology. 2009;33(4):335-41. doi: 10.1159/000254569. Epub 2009 Nov 4.

[72] Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients.PLoS One. 2013 May 17;8(5):e63910. doi: 10.1371/journal.pone.0063910. Print 2013.

[73] Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Stijnen T, Duyndam DA, Zonnenberg BA, Prokop M.Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature.Eur J Neurol. 2009 Jun;16(6):691-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02567.x. Epub 2009 Feb 19.

[74] Shepherd CW. The epidemiology of tuberous sclerosis complex (chapter 3) In: Gomez MR (ed.), JR Sampson (ed.), VH Whittemore (ed.).Tuberous Sclerosis Complex. 3rd ed., Oxford Univ. Press, New York 1999. http://books.google.pl/books?id=4KeoMozO0wQC&lpg=PA27&ots=egb06AdH8r&dq=zaremba%20The%20epidemiology%20of%20tuberous%20sclerosis%20complex&hl=pl&pg=PA24#v=onepage&q&f=false

[75] Krueger DA, Care MM, Agricola K, Tudor C, Mays M, Franz DN.Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma.Neurology. 2013 Feb 5;80(6):574-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182815428. Epub 2013 Jan 16.

[76] Stuart A, Ord JK. Kendall's Advanced Theory of Statistics (6th edition). London: Edward Arnold 1994.

[77] Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA.Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex.Epilepsy Behav. 2007 Dec;11(4):506-13. Epub 2007 Oct 23.

[78] O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, Noakes M, Presdee D, Osborne JP.Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study.Arch Dis Child. 2008 Sep;93(9):751-4. doi: 10.1136/adc.2007.125880. Epub 2008 May 2.

[79] Castagnetti M, Vezzù B, Laverda A, Zampieri S, Rigamonti W.Urological counseling and followup in pediatric tuberous sclerosis complex.J Urol. 2007 Nov;178(5):2155-9. Epub 2007 Sep 17.

[80] Pompili G, Zirpoli S, Sala C, Flor N, Alfano RM, Volpi A, Brancaccio D, Sardanelli F, Cornalba G.Magnetic resonance imaging of renal involvement in genetically studied patients with tuberous sclerosis complex.Eur J Radiol. 2009 Nov;72(2):335-41. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.07.046. Epub 2008 Oct 2.

[81] O'Callaghan FJ, Noakes MJ, Martyn CN, Osborne JP.An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex.BJU Int. 2004 Oct;94(6):853-7.

[82] Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA.Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors.Kidney Int. 2006 Nov;70(10):1777-82. Epub 2006 Sep 27.

[83] Chopra M, Lawson JA, Wilson M, Kennedy SE, Taylor P, Buckley MF, Wargon O, Parasivam G, Camphausen C, Yates D, Mowat D.An Australian tuberous sclerosis cohort: are surveillance guidelines being met?J Paediatr Child Health. 2011 Oct;47(10):711-6. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02038.x. Epub 2011 Mar 30.

[84] Morrison PJ.Tuberous sclerosis: epidemiology, genetics and progress towards treatment.Neuroepidemiology. 2009;33(4):342-3. doi: 10.1159/000254570. Epub 2009 Nov 4.

[85] Staley BA, Montenegro MA, Major P, Muzykewicz DA, Halpern EF, Kopp CM, Newberry P, Thiele EA.Self-injurious behavior and tuberous sclerosis complex: frequency and possible associations in a population of 257 patients.Epilepsy Behav. 2008 Nov;13(4):650-3. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.07.010. Epub 2008 Aug 30.

[86] Jóźwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, Domańska-Pakieła D, Tomyn-Drabik M, Roberts P, Kwiatkowski D.Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex.Pediatrics. 2006 Oct;118(4):e1146-51. Epub 2006 Aug 28.

[87] Lendvay TS, Marshall FF.The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations.J Urol. 2003 May;169(5):1635-42.

[88] Tuberous sclerosis.Summary, October 2005.http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=805(ostatnia aktualizacja 25 sierpnia 2013 roku).

[89] European Conference on Rare Diseases (ECRD) 2005 Raport.Luxembourg 21-22 June 2005. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/ev_pre2005_frep_en.pdf

[90] Michelozzi C, Di Leo G, Galli F, Silva Barbosa F, Labriola F, Sardanelli F, Cornalba G.Subependymal nodules and giant cell tumours in tuberous sclerosis complex patients: prevalence on MRI in relation to gene mutation. Childs Nerv Syst. 2013 Feb;29(2):249-54. doi: 10.1007/s00381-012-1892-8. Epub 2012 Aug 31.

[91] Ahlsén G, Gillberg IC, Lindblom R, Gillberg C. Tuberous sclerosis in Western Sweden. A population study of cases with early childhood onset.Arch Neurol. 1994 Jan;51(1):76-81.

[92] Rekomendacja Prezesa AOTM nr 83/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne";

[93] Rekomendacja nr 11/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia „podanie lenalidomidu we wskazaniu zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne", z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

[94] Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r. Opublikowane na www.nfz.gov.pl

[95] Sprawozdanie z działalność NFZ za 2010 r. Warszawa, czerwiec 2011.; Opublikowane na www.nfz.gov.pl

[96] US$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020.

[97] Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67—·128 z późn. zm. tj. 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.

[98] Komunikat DGL z 15 marca 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r., www.nfz.gov.pl.

[99] Komunikat DGL z 1 lipca 2013 roku. Kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2012 r., www.nfz.gov.pl.

[100] Rekomendacja nr 25/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafilem (zlecenie AOTM 112/2012). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/112/REK/RP_25_2013_Adcirca.pdf

[101] Rosser T, Panigrahy A, McClintock W.The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review.Semin Pediatr Neurol. 2006 Mar;13(1):27-36.

[102] de Ribaupierre S, Dorfmüller G, Bulteau C, Fohlen M, Pinard JM, Chiron C, Delalande O. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? Neurosurgery. 2007;60(1): 83-89

[103] Jiang T, Jia G, Ma Z, Luo S, Zhang Y. The diagnosis and treatment of subependymal giant cell astrocytoma combined with tuberous sclerosis. Childs Nerv Syst. 2011 Jan;27(1):55-62. Epub 2010 Apr 27.

[104] Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viaño J, Carceller F, Hernández-Moneo JL, Gutiérrez-Molina M, Morales C. Subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex. A presentation of eight paediatric patients. Neurologia. 2010 Jun;25(5):314-21.

[105] Bongiorni L, Arroyo HA, Lubienicki F. Subependymal nodules-sudependymal giant cell astrocytoma complex in children with tuberous sclerosis. Medicina (B Aires). 2009;69(1 Pt 1):8-14.

[106] Cai R, Di X. Combined intra- and extra-endoscopic techniques for aggressive resection of subependymal giant cell astrocytomas. World Neurosurg. 2010 Jun;73(6):713-8.

[107] Grajkowska W, Kotulska K, Jurkiewicz E, Roszkowski M, Daszkiewicz P, Jóźwiak S, Matyja E. Subependymal giant cell astrocytomas with atypical histological features mimicking malignant gliomas. Folia Neuropathol. 2011;49(1):39-46

[108] Park KJ, Kano H, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Gamma Knife surgery for subependymal giant cell astrocytomas. Clinical article. J Neurosurg. 2011 Mar;114(3):808-13. Epub 2010 Oct 15

[109] Amin S, Carter M, Edwards RJ, Pople I, Aquilina K, Merrifield J, Osborne JP, O'Callaghan FJ.The outcome of surgical management of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex.Eur J Paediatr Neurol. 2013 Jan;17(1):36-44. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.10.005. Epub 2012 Nov 24.

[110] Sun P, Krueger D, Liu J, Guo A, Rogerio J, Kohrman M.Surgical resection of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) and changes in SEGA-related conditions: a US national claims database study.Curr Med Res Opin. 2012 Apr;28(4):651-6. doi: 10.1185/03007995.2012.658908. Epub 2012 Feb 29.

[111] Gupta N, Park J, Solomon C, Kranz DA, Wrensch M, Wu YV. Long-term outcomes in patients with treated childhood hydrocephalus. Neurosurgery. 2007;106(5): 334-339

[112] Fisher PG, Tihan T, Goldthwaite PT, Wharam MD, Carson BS, Weingart JD, Repka MX, Cohen KJ, Burger PC. Outcome analysis of childhood low-grade astrocytomas. Pediatr Blood Cancer. 2008 Aug;51(2):245-50

[113] Clarke MJ, Foy AB, Wetjen N, Raffel C.Imaging characteristics and growth of subependymal giant cell astrocytomas.Neurosurg Focus. 2006 Jan 15;20(1):E5. Tylko streszczenie.

[114] Rentz A, Pashos CL, Kovacs S, et al. Characteristics and Burden of Tuberous Sclerosis Complex: Results of a Patient and Caregiver Survey. Paper presented at: ASN Kidney Week; 30 October - 4 November, 2012; San Diego, CA

[115] Berhouma M.Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective.World J Pediatr. 2010 May;6(2):103-10. doi: 10.1007/s12519-010-0025-2. Epub 2010 May 21.

[116] Shepherd CW, Gomez MR. Mortality in the Mayo Clinic Tuberous Sclerosis Complex Study. Ann N Y Acad Sci. 1991;615:375-7.

[117] Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. Journal of the American Statistical Association, 1927 22: 209–212.

[118] Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J.Assessing the economic challenges posed by orphan drugs.Int J Technol Assess Health Care. 2007 Winter;23(1):36-42.

[119] Drummond MF. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. Eurohealth. 2008;14(2):16-17.

[120] Analiza Weryfikacyjna AOTM Nr. AOTM-RK-4351-8/13do zlecenia 148/2013 (Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem); http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/148/AWA/148_AWA_RK-4351-8_Signifor_chCushinga_2013.07.25_REPR.pdf

[121] Simoens S, Picavet E, Dooms M, Cassiman D, Morel T. Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum.Appl Health Econ Health Policy. 2013 Feb;11(1):1-3. doi: 10.1007/s40258-012-0004-y.

[122] Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, Mays M, Lopez CM, Kim MO, Franz DN.Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex.Ann Neurol. 2013 Jun 24. doi: 10.1002/ana.23960. [Epub ahead of print].

[123] Raport Nr: AOTM-OT-0384. Ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu pacjentów z rakiem nerki. Warszawa, lipiec 2011 roku.http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-68-2011-Afinitor/OT-0384_Afinitor.pdf

[124] Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf

[125] Curatolo P, Moavero R. mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex.Curr Neuropharmacol. 2012 Dec;10(4):404-15. doi: 10.2174/157015912804143595.

[126] Zonnenberg B. Resource Use and Health Related Quality of Life in a Large Dutch Sample of TSC Patients – Preliminary Results. International TSC Congress September 6-9, 2012 Naples, Italy. *Data on file*.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Zakres proponowanego programu lekowego. 17
Tabela 2. Wyniki zdrowotne przeprowadzenia zabiegu resekcji gwiaździaka olbrzymiokomórkowego wśród pacjentów z TSC. Synteza ilościowa wyników przeglądu medycznych baz danych. 23
Tabela 3. Wyniki zdrowotne zabiegu chirurgicznego SEGA. 25
Tabela 4. Najkorzystniejsza obserwowana w badaniu EXIST-1 zmiana wielkości guza w odniesieniu do punktu początkowego [65]. 32
Tabela 5. Ocena skuteczności klinicznej stosowania ewerolimusu: charakter zmiany wielkości guza. 33
Tabela 6. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 01.09.2013). 36
Tabela 7. Wpływ zabiegu resekcji łagodnego nowotworu mózgu na jakość życia [64]. 40
Tabela 8. Wyniki badania rejestracyjnego [66] dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. 41
Tabela 9. Zależność korelacyjna parametrów oceny jakości życia i wielkości SEGA. 41
Tabela 10. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [31]. 47
Tabela 11. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [48], [49], [50], [55], [58]. 47
Tabela 12. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [38], [40]. 48
Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny Votubia®. 49
Tabela 14. Kształt rynku sprzedaży leków Votubia®. 49
Tabela 15. Koszt terapii działań niepożądanych. 52
Tabela 16. Scenariusze analizy wielokierunkowej. 53
Tabela 17. Parametry modelowania. 55
Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej. 58
Tabela 19.Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. 64
Tabela 20. Zestawienie cen zbytu netto i kosztu 1 mg ewerolimusu dla produktów leczniczych zawierających ewerolimus stosowanych w chorobach onkologicznych. 66
Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 01.09.2013). 71
Tabela 22. Wyniki przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych. 74
Tabela 23. Analiza SWOT dla finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych. 77
Tabela 24. Respondenci badania kwestionariuszowego. 89
Tabela 25. Kwestionariusz A I. Kliniczne aspekty rozważanego problemu decyzyjnego. 90
Tabela 26. Kwestionariusz A II. Informacje uzyskane z Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”. 93
Tabela 27. Kwestionariusz A III. Kosztowe aspekty rozważanego problemu decyzyjnego. 95
Tabela 28. Kwestionariusz wykorzystany w części B badania. 101

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA)..... 38
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację 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..... 73

Wykres 1. Wyniki badania EXIST-1 [65]: najkorzystniejsza zmiana wielkości SEGA w horyzoncie obserwacji. 32
Wykres 2. Diagram tornado dla wysokości bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności (CER) z perspektywy płatnika publicznego..... 60
Wykres 3. Diagram tornado dla wysokości bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności (CER) z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne..... 60
Wykres 4. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – względna zmiana wysokości współczynnika kosztów-efektywności (CER)..... 62

12. ANEKS

12.1. METODY PRZEPROWADZENIE I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

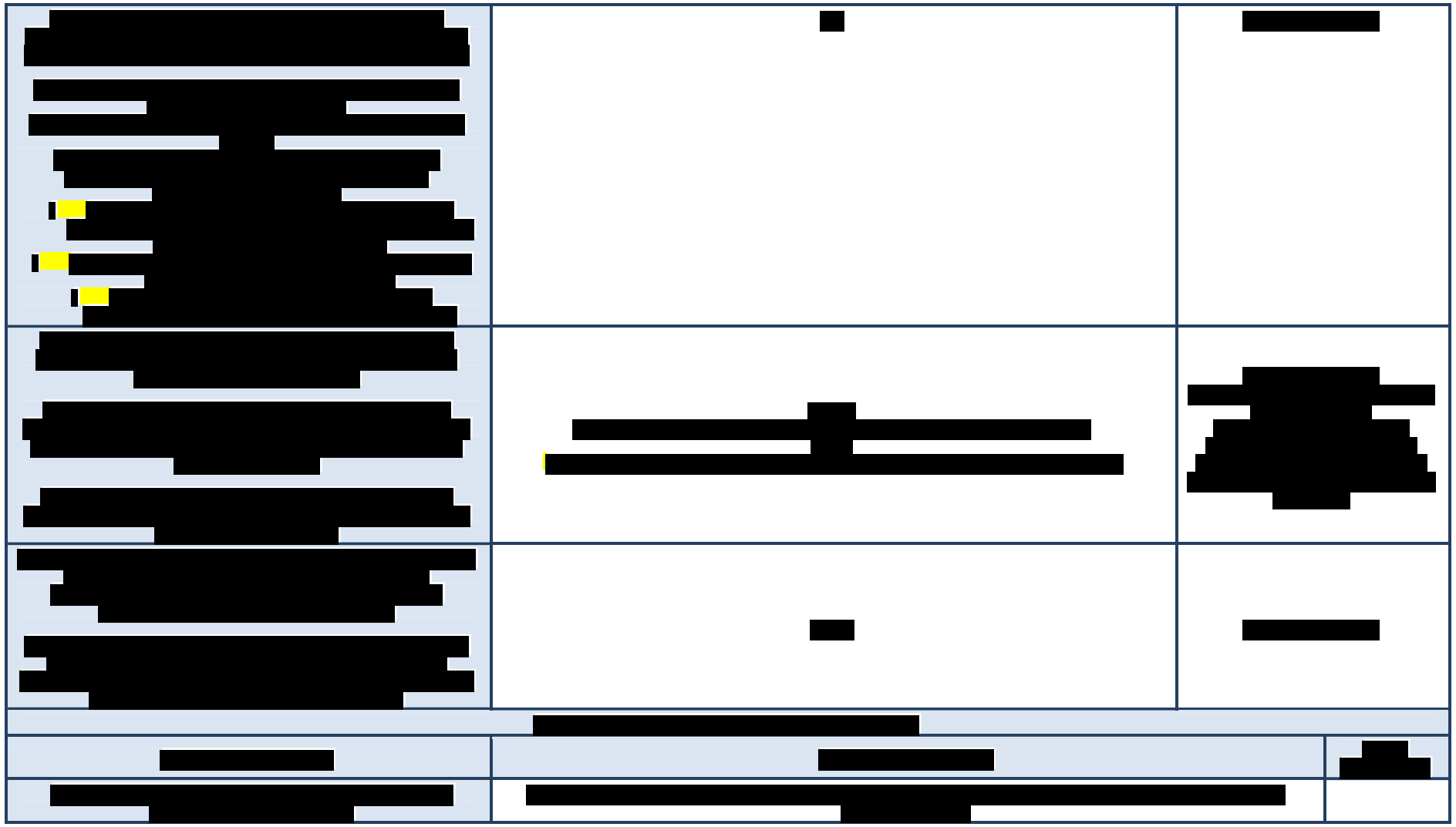
[redacted]

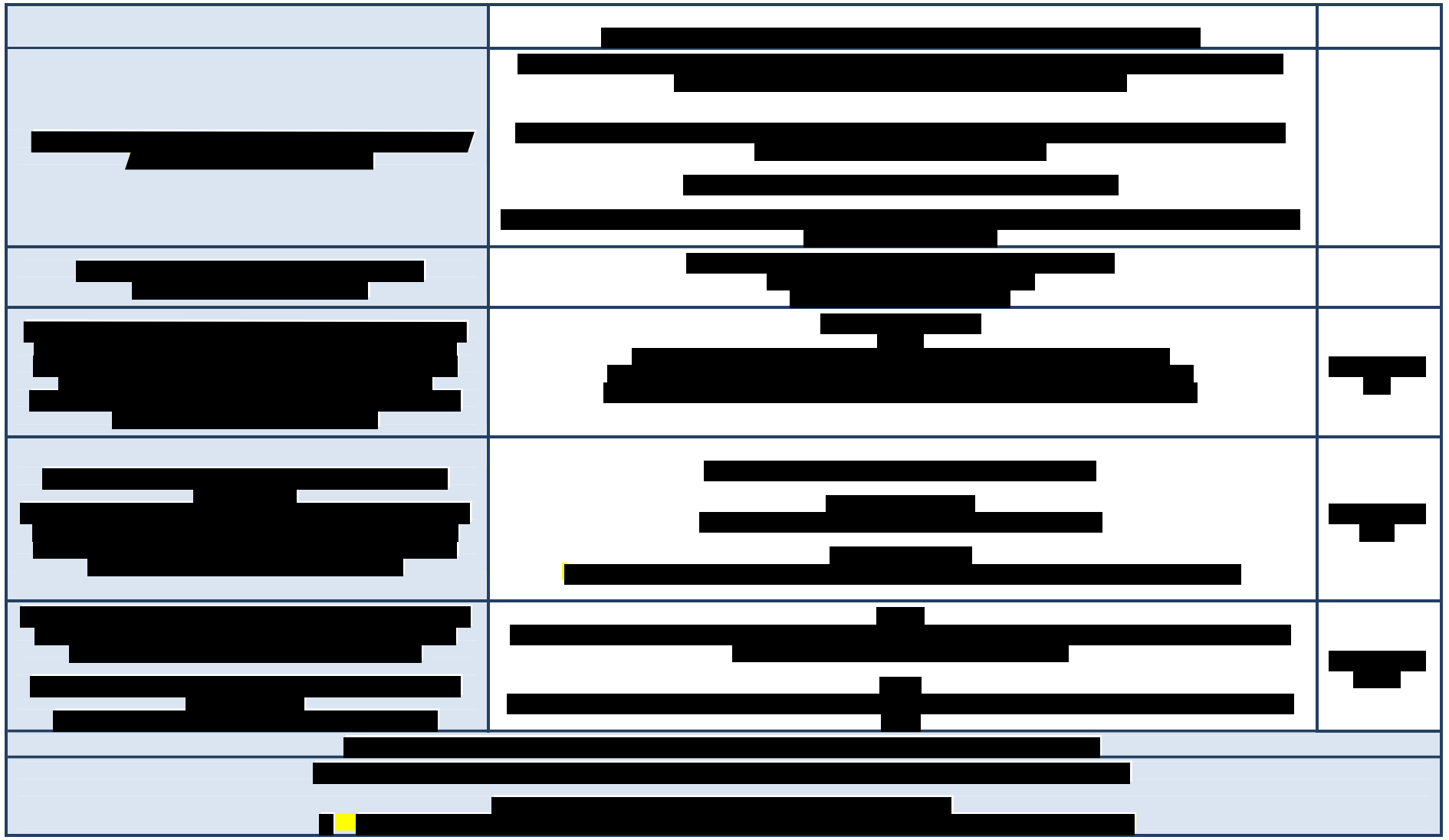
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

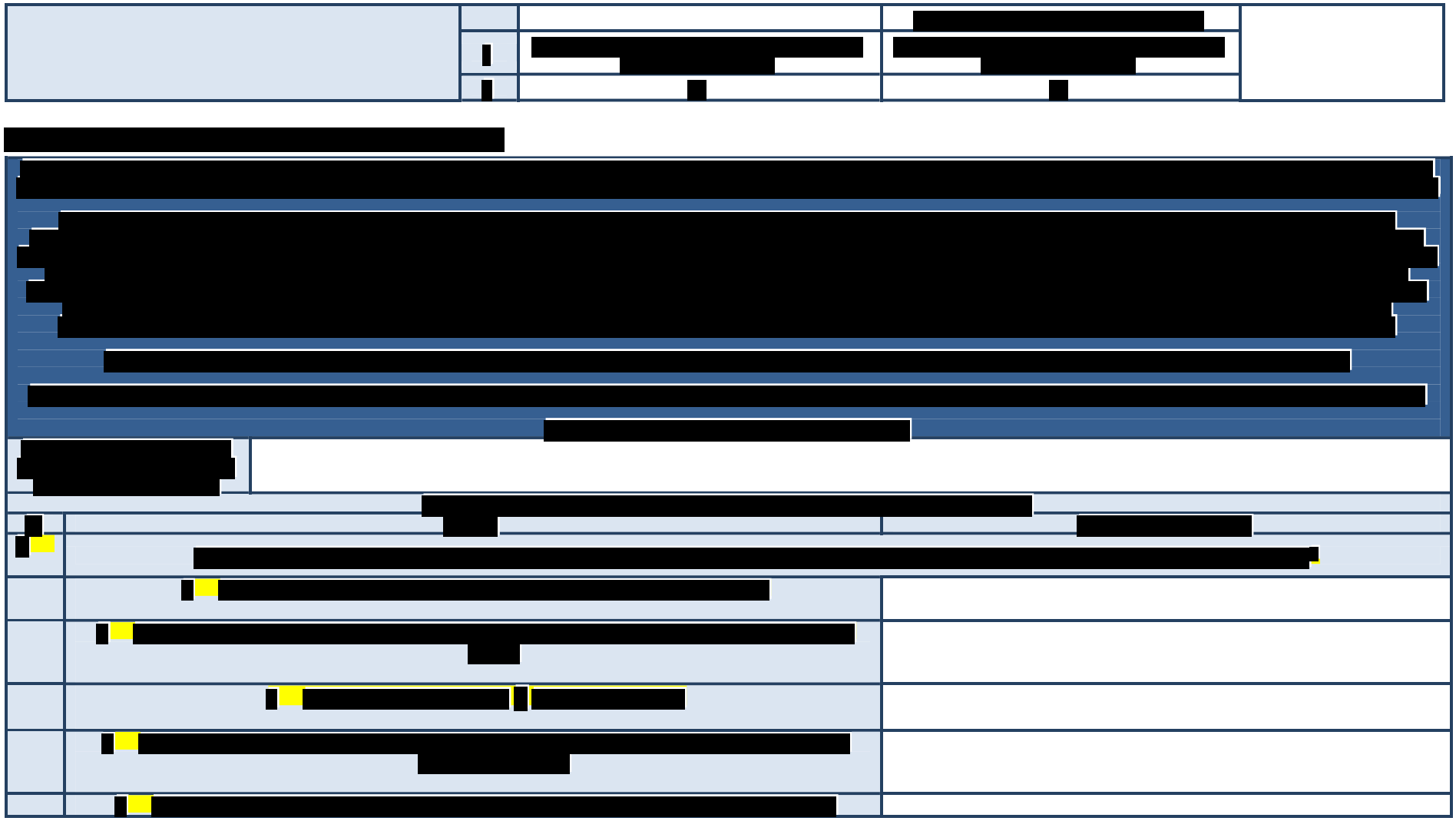
[redacted]

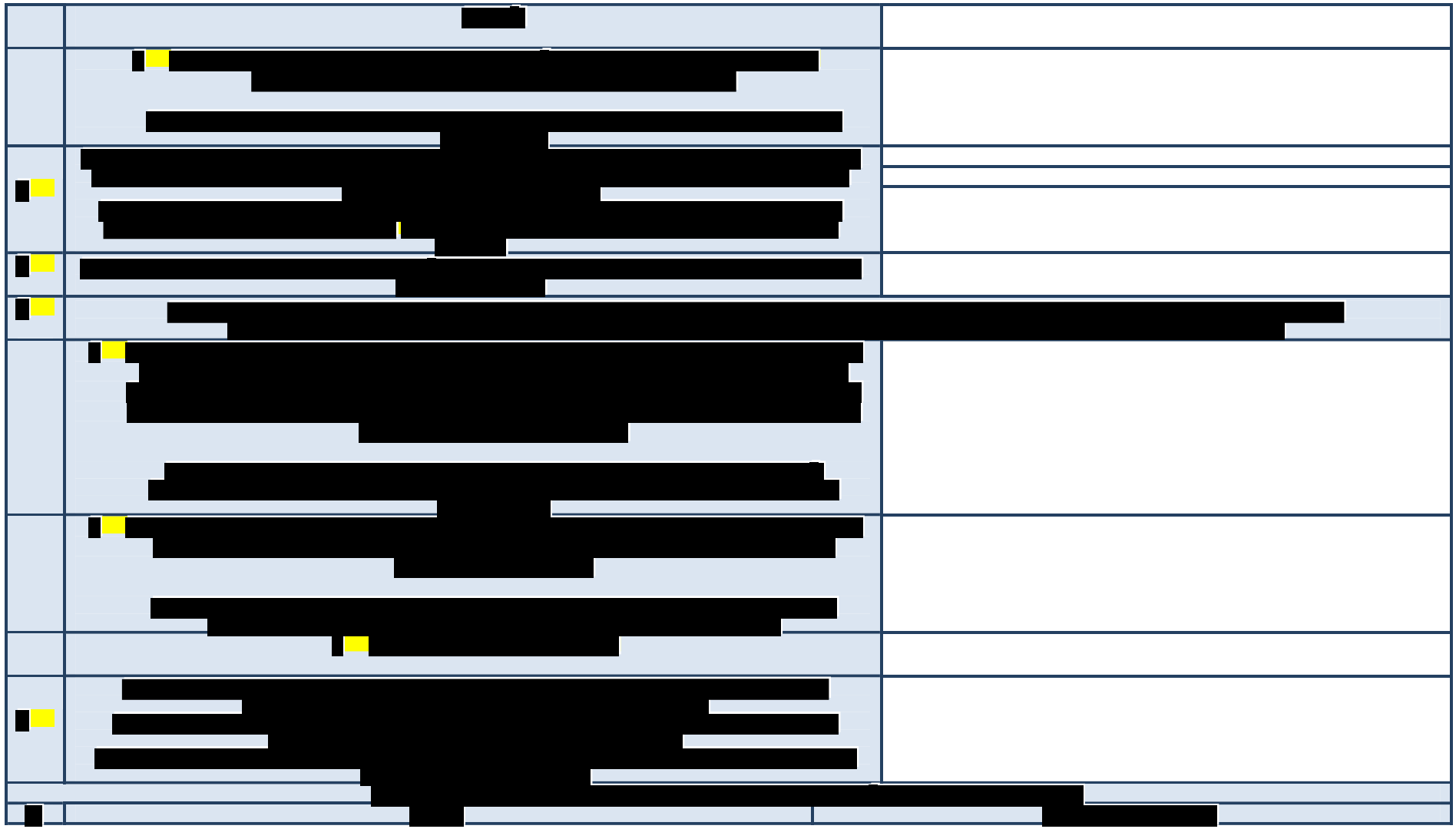
[redacted]

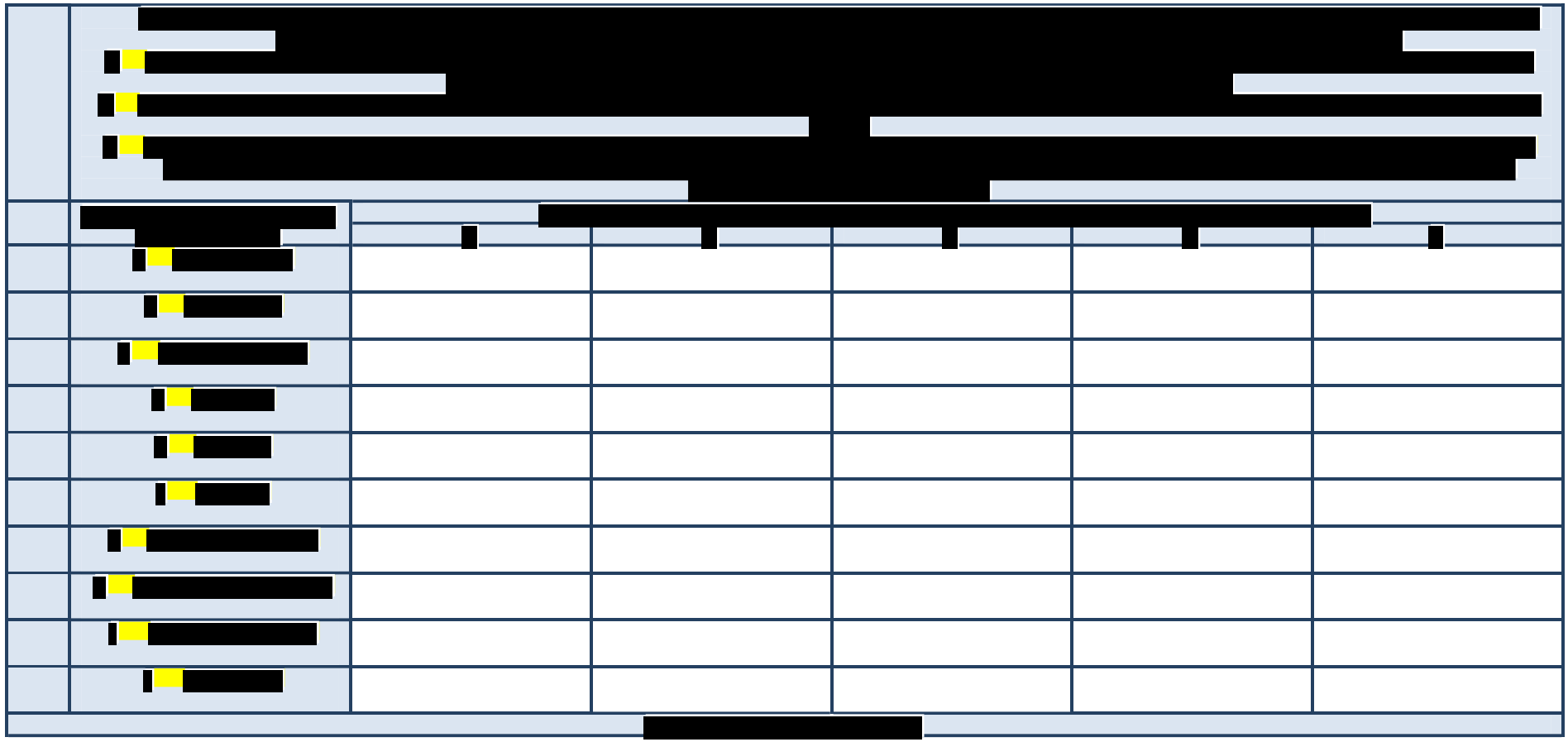
o średnicy 1 cm, 3 miesiące w przypadku pacjentów z guzem o średnicy 1,5 cm; ci pacjenci są wówczas poddawani interwencji chirurgicznej ratującej życie (co najmniej utworzenie











Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa
www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA).**

Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **WytycznymiAgencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM;** www.aotm.gov.pl**)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.