



IGNORANTIA NOCET

Ocena zasadności potwierdzenia zespołu pęcherza nadreaktywnego badaniem urodynamicznym jako warunku finansowania terapii solifenacyną (Vesicare[®])

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Astellas Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 21 grudnia 2015 r.

[Redacted signature area]

[Redacted signature area]

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 21 grudnia 2015 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.2383.2015.2.KWA. Pierwotnie analiza została zakończona 13 sierpnia 2015 roku.

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|---------------|--|
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu |

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Indeks skrótów | 6 |
| Streszczenie | 7 |
| 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej..... | 13 |
| 2. Strategia analityczna..... | 15 |
| 3. Perspektywa | 15 |
| 4. Horyzont czasowy | 16 |
| 5. Ocena wyników zdrowotnych..... | 16 |
| 5.1. Skuteczność solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia | 16 |
| 5.2. Skuteczność solifenacyny u chorych OAB DO (+) w porównaniu z chorymi OAB DO (-)..... | 17 |
| 5.3. Profil bezpieczeństwa | 18 |
| 5.4. Jakość życia..... | 18 |
| 5.4.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej | 18 |
| 5.4.2. Obniżka jakości życia związana z powikłaniami po badaniu urodynamicznym | 21 |
| 6. Technika analityczna..... | 22 |
| 7. Analiza kosztów..... | 23 |
| 7.1. Koszt leku Vesicare® | 23 |
| 7.2. Koszt badania urodynamicznego | 26 |
| 7.3. Koszt leczenia powikłań po badaniu urodynamicznym | 27 |
| 7.4. Koszt zużycia środków absorpcyjnych (pieluchomajtek)..... | 32 |
| 7.5. Koszt leku antycholinergicznego stosowanego po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii SOL (tolterodyna) | 34 |
| 7.6. Całkowity koszt różniący | 36 |
| 8. Modelowanie..... | 37 |
| 8.1. Struktura modelu..... | 38 |

| | |
|--|-----------|
| 8.2. Dyskontynuacja leczenia..... | 40 |
| 8.3. Liczba symptomów i jakość życia w analizie | 42 |
| 8.4. Założenia i dane wejściowe..... | 44 |
| 8.5. Dyskontowanie..... | 45 |
| 8.6. Walidacja modelu..... | 45 |
| 9. Wyniki analizy..... | 46 |
| 9.1. Wyniki analizy podstawowej (SOL vs PLC) | 46 |
| 9.2. Wyniki analizy dodatkowej (SOL DO- vs SOL DO+)..... | 47 |
| 9.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji | 48 |
| 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości..... | 50 |
| 11. Analiza progowa..... | 68 |
| 12. Ograniczenia i założenia | 74 |
| 13. Dyskusja | 75 |
| 14. Podsumowanie i wnioski końcowe | 76 |
| 15. Załączniki | 77 |
| 15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych | 77 |
| 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych | 77 |
| 15.1.2. Strategia wyszukiwania | 77 |
| 15.1.3. Selekcja badań..... | 78 |
| 15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy | 80 |
| 15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 80 |
| 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych..... | 80 |
| 15.2.2. Strategia wyszukiwania | 81 |
| 15.2.3. Selekcja badań..... | 82 |
| 15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy | 84 |

| | |
|--|-----------|
| 15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 84 |
| 15.4. Kalkulacje kosztów jednostkowych środków absorpcyjnych | 86 |
| 15.5. Ceny preparatów zawierających tolterodynę | 87 |
| 15.6. Koszty miesięczne środków absorpcyjnych dla porównywanych technologii | 88 |
| 16. Spis tabel | 89 |
| 17. Spis rysunków | 93 |
| 18. Bibliografia..... | 94 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|-------|--|
| CCA | ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji w konsekwencji |
| CEAR | ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności |
| CUA | ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności |
| DO | ang. <i>detrusor overactivity</i> – nadczynność mięśnia wypieracza |
| EQ-5D | ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach |
| ICUR | ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności |
| IS | istotność statystyczna |
| MD | ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| PKB | Produkt Krajowy Brutto |
| PLC | placebo |
| QALY | ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość |
| QoL | ang. <i>quality of life</i> – jakość życia |
| RSS | ang. <i>risk sharing scheme</i> – umowa podziału ryzyka |
| SD | ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe |
| SOL | solifenacyna |
| TOL | tolterodyna |
| ZUM | zakażenie układu moczowego |

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Niniejsza analiza zawiera ocenę zasadności finansowania w Polsce leku Vesicare® (solifenacyna, SOL) u chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB, ang. *overactive bladder*).

Obecną praktykę kliniczną stanowi solifenacyna u chorych na OAB z rozpoznaniem na podstawie testu urodynamicznego lub brak podjętego leczenia w przypadku niepotwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym (chorzy z ujemnym wynikiem oraz ci, którzy nie poddali się badaniu). Opcję alternatywną dla SOL u chorych z OAB niepotwierdzonym badaniem urodynamicznym stanowi zatem brak leczenia.

Pośrednim celem analizy była w związku z tym ocena zasadności przeprowadzenia badania urodynamicznego u chorych na OAB jako warunku finansowania terapii solifenacyną (produkt leczniczy Vesicare®) ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania. Ocenę zasadności z ekonomicznego punktu widzenia przeprowadzono poprzez formalne wykonanie analizy opłacalności dla stosowania solifenacyny (SOL) w leczeniu chorych na OAB bez konieczności potwierdzenia choroby badaniem urodynamicznym względem nieleczenia chorych na OAB.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Porównano stosowanie solifenacyny refundowanej bez wcześniejszego przeprowadzenia badania urodynamicznego (a więc stosowanej niezależnie od faktu potwierdzenia zespołu pęcherza nadreaktywnego u chorego) z nieleczeniem. Komparator ten został wybrany zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*. W analizie dodatkowej (której przedstawienie nie jest obligatoryjne zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) porównano dodatkowo stosowanie solifenacyny (stosowanej niezależnie od faktu potwierdzenia zespołu pęcherza

nadreaktywnego wynikiem badania urodynamicznego) ze stosowaniem solifenacyny uwarunkowanym pozytywnym wynikiem badania (DO+).

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* w opracowaniu uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla solifenacyny względem placebo. Z uwagi na wykazanie statystycznie istotnych różnic w skuteczności omawianych technologii medycznych, analizę przeprowadzono techniką kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), przyjmując za miarę korzyści zdrowotnych w modelu lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia* (Art. 5. ust. 3.).

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* dla porównania SOL OAB DO- vs SOL OAB DO+ stwierdzono podobieństwo skuteczności i profilu bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych w rozważanym wskazaniu. W konsekwencji zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów**, która polega na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu obliczenia całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model uwzględniający dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Oceniając obciążenie finansowe związane z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych), wyznaczono na podstawie kosztu leku Vesicare®, kosztu badania urodynamicznego, kosztu leczenia powikłań występujących po przeprowadzeniu badania, kosztu zużycia środków absorpcyjnych (pieluchomajtek), kosztu leku antycholinergicznego stosowanego w przypadku niepowodzenia terapii SOL oraz wiedzy na temat aktualnej praktyki klinicznej. Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji zawartych w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*. Koszty środków absorpcyjnych wyznaczono na podstawie *Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie*.

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się [REDACTED]

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Wyniki analizy SOL vs PLC

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością (QALY) w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 3,27 QALY dla solifenacyny i 3,22 QALY w przypadku odstąpienia od leczenia przyczynowego. Inkrementalny wynik wyniósł 0,05 QALY.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego solifenacyną bez uprzednio wykonanego badania urodynamicznego w analizowanym wskazaniu w 5-letnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę schematu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED], a w przypadku odstąpienia od leczenia przyczynowego [REDACTED]. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED].

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania solifenacyny zamiast braku leczenia przyczynowego przy uwzględnieniu RSS wynosi [REDACTED] (6 981,28 PLN bez uwzględnienia RSS).

Progowa cena zbytu netto w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego solifenacyną (bez uprzednio wykonanego badania urodynamicznego) w analizowanym wskazaniu w 5-letnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę schematu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED], a w przypadku odstąpienia od leczenia przyczynowego [REDACTED]. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED].

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania solifenacyny zamiast braku leczenia przyczynowego przy uwzględnieniu RSS wynosi [REDACTED] (13 817,41 PLN bez uwzględnienia RSS).

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa cena zbytu netto leku Vesicare®, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast braku leczenia przyczynowego jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

Wyniki analizy SOL DO- vs SOL DO+

Średnie koszty różniące terapii SOL bez wcześniej przeprowadzonego badania urodynamicznego są niższe niż dla terapii zakładającej wcześniejsze przeprowadzenie badania urodynamicznego niezależnie od przyjętej perspektywy i wariantu analizy (uwzględnienie instrumentu podziału ryzyka). Technologia wnioskowana jest tym samym technologią tańszą w przyjętym w analizie horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt różniący dla technologii wnioskowanej w perspektywie płatnika publicznego wynosi [REDACTED] natomiast koszt inkrementalny wynosi [REDACTED] uwzględniając RSS i -246,47 bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt różniący dla technologii wnioskowanej w perspektywie wspólnej wynosi [REDAKTED] natomiast koszt inkrementalny wynosi [REDAKTED] uwzględniając RSS i -361,83 PLN bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują (porównanie SOL vs PLC), że parametrami mającymi największy wpływ na wartość współczynnika ICUR są: horyzont czasowy, odsetek chorych zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach, odsetek chorych wznawiający terapię jeżeli była skuteczna, miesięczny koszt stosowania środków absorpcyjnych, odsetek chorych nieleczonych, u których wykonuje się badanie urodynamiczne, oraz wielkość dawek preparatów uwzględnionych w analizie. Scenariusze analizy, które mają największy wpływ na wartość współczynnika ICUR obejmują: założenie o braku wznowienia leczenia odpowiednim lekiem antycholinergicznym oraz założenie o braku wpływu decyzji refundacyjnej na zmianę podstawy limitu w grupie refundacyjnej. Wynik porównania cechuje się małą wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych. W żadnym z wariantów analizy wrażliwości nie zmienia się wnioskowanie odnośnie opłacalności stosowania SOL.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki w analizie dodatkowej (SOL DO- vs SOL DO+) ma odsetek chorych zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach, odsetek chorych wznawiający terapię jeżeli była skuteczna oraz koszt badania urodynamicznego. Scenariusze analizy, które mają największy wpływ na wynik analizy obejmują: założenie o braku wznowienia leczenia odpowiednim lekiem antycholinergicznym oraz założenie o braku wpływu decyzji refundacyjnej na zmianę podstawy limitu w grupie refundacyjnej. W żadnym z wariantów analizy wrażliwości nie zmienia się wnioskowanie odnośnie opłacalności stosowania SOL bez potwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej stosowanie solifenacyny zamiast braku leczenia przyczynowego jest efektywne kosztowo oraz sytuacja ta nie zmienia się w żadnym z

wariantów analizy wrażliwości (ICUR poniżej progu opłacalności). Terapia SOL jest droższa od nieleczenia chorego jednak generuje dodatkowy efekt zdrowotny. Ponadto Zamawiający proponuje umowę podziału ryzyka, w ramach której [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przeprowadzonej analizie dodatkowej, w której porównano SOL stosowaną bez uprzednio wykonanego badania urodynamicznego ze stosowaniem SOL uwarunkowanym dodatnim wynikiem badania urodynamicznego, wykazano, że terapia wnioskowana jest terapią równie skuteczną i tańszą, niezależnie od przyjętej perspektywy i wariantu wyboru RSS.

Finansowanie solifenacyny u chorych z pęcherzem nadreaktywnym ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych za odpłatnością w wysokości 30% w stosunku do limitu finansowania (bez względu na fakt wcześniejszego przeprowadzenia badania urodynamicznego) pozwoli zagwarantować szerszy dostęp chorym do leku i pozwoli na uniknięcie dyskomfortu oraz bólu, którego chorzy często doświadczają podczas opisywanego badania. Brak potrzeby wykonania badania urodynamicznego (niezalecanego u chorych na OAB przed rozpoczęciem terapii lekami antymuskarynowymi) generuje oszczędności dla płatnika, dzięki czemu zmniejsza się łączny koszt terapii chorego.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Niniejsza analiza zawiera ocenę zasadności finansowania w Polsce leku Vesicare® (solifenacyna, SOL) u chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB, ang. *overactive bladder*).

Obecnie uzyskanie dodatniego wyniku badania urodynamicznego jest warunkiem niezbędnym do kwalifikacji chorych do leczenia w ramach refundacji. Jak wykazano w *Analizie klinicznej*, badanie urodynamiczne charakteryzuje się jednakże stosunkowo niską czułością oraz wiąże się ze stresem, bólem, ogólnym dyskomfortem dla chorego i możliwością wystąpienia powikłań [18]. Dodatkowo należy podkreślić, że według opinii ekspertów klinicznych oraz polskich i międzynarodowych stowarzyszeń i organizacji urologicznych nie jest ono wskazane jako element warunkujący rozpoczęcie leczenia farmakologicznego [36].

Obecną praktykę kliniczną stanowi solifenacyna u chorych na OAB z rozpoznaniem na podstawie testu urodynamicznego lub brak podjętego leczenia w przypadku niepotwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym (chorzy z ujemnym wynikiem oraz ci, którzy nie poddali się badaniu). Opcję alternatywną dla SOL u chorych z OAB niepotwierdzonym badaniem urodynamicznym stanowi zatem brak leczenia.

Pośrednim celem analizy była w związku z tym ocena zasadności przeprowadzenia badania urodynamicznego u chorych na OAB jako warunku finansowania terapii solifenacyną (produkt leczniczy Vesicare®) ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania. Ocenę zasadności z ekonomicznego punktu widzenia przeprowadzono poprzez formalne wykonanie analizy opłacalności dla stosowania solifenacyny (SOL) w leczeniu chorych na OAB bez konieczności potwierdzenia choroby badaniem urodynamicznym względem nieleczenia chorych na OAB.

Celem porównania stosowania solifenacyny (bez potwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym) względem stosowania solifenacyny przy pozytywnym wyniku badania urodynamicznego (DO+) jest bezpośrednia ocena zasadności wykonania badania jako warunku dającego chorym dostęp do terapii z wykorzystaniem SOL.

Analiza ekonomiczna składa się z dwóch części, to znaczy z analizy podstawowej (porównania stosowania SOL bez konieczności wykonywania badania urodynamicznego z brakiem leczenia przyczynowego) spełniającej wymogi zawarte w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnym wymagań* oraz z analizy dodatkowej. W analizie dodatkowej przedstawiono wynik porównania SOL OAB DO- vs SOL OAB DO+ (porównanie z technologią medyczną obecnie refundowaną, jaką jest stosowanie solifenacyny po potwierdzeniu nadczynności mięśnia wypieracza badaniem urodynamicznym). Przedstawienie wyników analizy dodatkowej w rozumieniu *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnym wymagań* nie jest obligatoryjne, dlatego wyniki analizy należy traktować w sposób czysto informacyjny. Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB, ang. *overactive bladder*).

Interwencja:

- ⊕ Solifenacyna (SOL) stosowana bez konieczności wcześniejszego potwierdzenia nadczynności mięśnia wypieracza badaniem urodynamicznym.

Komparator:

- ⊕ W analizie podstawowej: brak leczenia przyczynowego (komparator dodatkowy, któremu w badaniach klinicznych odpowiada placebo);
- ⊕ W analizie dodatkowej: solifenacyna (SOL) stosowana po wcześniejszym potwierdzeniu nadczynności mięśnia wypieracza badaniem urodynamicznym.

Wyniki:

- ⊕ W analizie podstawowej: koszty interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN), QALY (lata życia skorygowane o jakość), liczba epizodów nietrzymania moczu i liczba mikcji na dobę;
- ⊕ W analizie dodatkowej: koszty interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu objawów zespołu

pęcherza nadreaktywnego [18]. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [18].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla solifenacyny względem placebo. Z uwagi na wykazanie statystycznie istotnych różnic w skuteczności omawianych technologii medycznych w *Analizie klinicznej*, porównanie wykonano techniką kosztów-użyteczności, natomiast za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [18] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym dotyczącym jakości życia (rozdział 5.4.1.).

W analizie dodatkowej (porównanie SOL OAB DO- vs. SOL OAB DO+) wykorzystano zestawienie odnalezionych w *Analizie klinicznej* wyników badań klinicznych dla porównywanych technologii medycznych [18]. Z uwagi na wnioskowanie o podobieństwie profilu skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych [18] zastosowano technikę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*), prezentując koszty różniące ocenianych interwencji.

Wyniki opłacalności wyznaczone w oparciu o stworzony model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach*

opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [44])

- ⊕ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [38].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 38].

W analizie uwzględniono 5-letni horyzont czasowy. Uzasadnienie przedstawiono w rozdziale dotyczącym modelowania (rozdział 8.2.).

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* [18] określono, że SOL (niezależnie od dawki) w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszała liczbę mikcji na dobę, liczbę epizodów nietrzymania moczu, naglącego parcia na mocz oraz nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę. Liczba mikcji nocnych zmniejszyła się istotnie statystycznie w przypadku dawki SOL 10 mg oraz wyniku ogółem (5 i 10 mg) w porównaniu z placebo. U chorych stosujących SOL odnotowano również istotnie statystycznie większy wzrost objętości oddanego moczu w czasie mikcji w porównaniu do chorych otrzymujących PLC.

5.2. Skuteczność solifenacyny u chorych OAB DO (+) w porównaniu z chorymi OAB DO (-)

Skuteczność solifenacyny u chorych OAB DO (+) w porównaniu z chorymi OAB DO (-) została oceniona na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego *Tanaka 2010*.

W ramach analizy skuteczności oceniano w czasie 12 tygodni wynik według kwestionariusza OABSS.

Zarówno w podgrupie chorych z obecnością DO, jak i w podgrupie chorych bez DO, po 12 tygodniach leczenia odnotowano istotną statystycznie poprawę we wszystkich domenach kwestionariusza OABSS (mikcje w ciągu dnia, mikcje nocne, parcie na mocz, nietrzymanie moczu z parcia naglącego, wynik całkowity) w porównaniu z wartościami początkowymi.

Na podstawie tych danych można wnioskować, że solifenacyna jest lekiem skutecznym u chorych na OAB zarówno ze stwierdzoną obecnością DO, jak i bez obecności DO w badaniach urodynamicznych. W związku z tym konieczność wykonywania badań urodynamicznych przed podaniem solifenacyny wydaje się nieuzasadniona.

Szczegółowe dane (na podstawie *Analizy klinicznej* [18]) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Skuteczność terapii solifenacyną według kwestionariusza OABSS po 12 tygodniach leczenia

| Badanie | Punkt końcowy | SOL 5 mg | | | | | SOL 5 mg | | | | |
|---|---------------------------------------|--------------------|----|-----------------|----|----------------|--------------------|----|-----------------|----|---------------|
| | | OAB DO (+) | | | | | OAB DO (-) | | | | |
| | | Wartość początkowa | | Wartość końcowa | | IS | Wartość początkowa | | Wartość końcowa | | IS |
| | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | |
| Wynik według kwestionariusza OABSS | | | | | | | | | | | |
| <i>Tanaka 2010</i> | Mikcje w ciągu dnia | 1,0 (0,6) | 33 | 0,7 (0,6) | 33 | TAK p<0,05 | 0,9 (0,5) | 19 | 0,4 (0,5) | 19 | TAK p<0,01 |
| | Mikcje w nocy | 2,6 (0,7) | 33 | 2,2 (1,0) | 33 | TAK p<0,05 | 1,8 (1,1) | 19 | 1,1 (0,9) | 19 | TAK p<0,01 |
| | Parcie na mocz | 3,5 (1,5) | 33 | 1,5 (1,8) | 33 | TAK p<0,001 | 1,9 (1,8) | 19 | 0,3 (0,6) | 19 | TAK p<0,01 |
| | Nietrzymanie moczu z parcia naglącego | 2,3 (2,0) | 33 | 1,0 (1,6) | 33 | TAK p<0,001 | 1,2 (1,7) | 19 | 0,3 (0,6) | 19 | TAK p<0,05 |

| Badanie | Punkt końcowy | SOL 5 mg | | | | | SOL 5 mg | | | | |
|--|-----------------|--------------------|----|-----------------|----|----------------|--------------------|----|-----------------|----|----------------|
| | | OAB DO (+) | | | | | OAB DO (-) | | | | |
| | | Wartość początkowa | | Wartość końcowa | | IS | Wartość początkowa | | Wartość końcowa | | IS |
| | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | |
| | Wynik całkowity | 9,4 (3,1) | 33 | 5,5 (3,3) | 33 | TAK p<0,001 | 5,9 (3,2) | 19 | 2,1 (1,8) | 19 | TAK p<0,001 |
| GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna | | | | | | | | | | | |

5.3. Profil bezpieczeństwa

Na podstawie wyników *Analizie klinicznej* [18] określono, że zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statycznie częściej w grupie SOL (niezależnie od dawki) niż w grupie PLC. Do głównych zdarzeń niepożądanych zaliczono suchość w ustach, zaparcia i niewyraźne widzenie, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SOL niż w grupie PLC. Zdarzenia te są znanym efektem terapii lekami antymuskarynowymi.

W *Analizie klinicznej* nie odnaleziono wyników dotyczących bezpieczeństwa solifenacyny w podgrupach chorych na OAB DO (+) i DO (-), dlatego profil bezpieczeństwa postanowiono ocenić na podstawie badania włączonego do analizy skuteczności, tj. badania *Tanaka 2010*. Bezpieczeństwo SOL w badaniu *Tanaka 2010* oceniano u wszystkich chorych ogółem, niezależnie od obecności DO, w związku z czym można założyć, że zdarzenia niepożądane występują ze zbliżoną częstością u chorych z DO oraz bez DO.

Ze względu na przyjęty podobny profil bezpieczeństwa stosowania solifenacyny u chorych DO- i DO+ oraz brak występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopień III i IV) w analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku (przyjęto, że koszt ten będzie kosztem nieróżniącym).

5.4. Jakość życia

5.4.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono cztery publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w

omawianym problemie zdrowotnym: *Desroziars 2013* [15], *Hakkaart 2009* [20], *Kobelt 1998* [22] oraz *Lee 2015* [24]. Do analizy podstawowej postanowiono włączyć badania *Hakkaart 2009* i *Kobelt 1998*, ponieważ ich autorzy podają wartości jakości życia w zależności od liczby mikcji i epizodów nietrzymania moczu ogółem.

We wszystkich włączonych badaniach wartość jakości życia oceniona została na podstawie kwestionariusza EQ-5D [28]. Jest to europejski kwestionariusz umożliwiający ocenę jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej. Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

Dane w publikacjach *Hakkaart 2009* oraz *Kobelt 1998* zaczerpnięte zostały z innego badania *Johannesson 1997* [21]. Przedstawiono w nich oszacowanie wartości jakości życia u pacjentów z OAB za pomocą kwestionariusza EQ-5D w zależności od łącznej liczby symptomów (liczby mikcji i epizodów nietrzymania moczu ogółem).

Metody i wyniki pomiaru jakości życia oraz stany zdrowia podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie badań *Hakkaart 2009* oraz *Kobelt 1998*

| Punkt końcowy | Stopień | Częstość | Użyteczność EQ-5D | Odchylenie standardowe |
|---|---------|---------------|-------------------|------------------------|
| Liczba symptomów na dobę (suma liczby epizodów nietrzymania moczu i mikcji) | 1 | mniej niż 9 | 0,742 | b/d |
| | 2 | 9-12 | 0,712 | b/d |
| | 3 | 12-15 | 0,676 | b/d |
| | 4 | 15-18 | 0,640 | b/d |
| | 5 | więcej niż 18 | 0,598 | b/d |

Źródło: opracowanie własne

Celem badania *Desroziars 2013* było oszacowanie wartości jakości życia u pacjentów z OAB za pomocą dwóch kwestionariuszy, EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) i kwestionariusza związanego z pęcherzem nadreaktywnym. Próba obejmowała 4 427 pacjentów, którzy brali udział w trzech wieloośrodkowych randomizowanych badaniach (*SCORPIO*, *ARIES*, *CAPRICORN*), włączonych do metaanalizy w ramach *Analizy klinicznej* [18].

Tabela 3.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie badania Desroziers 2013

| Punkt końcowy | Stopień | Częstość | Użyteczność EQ-5D | Odchylenie standardowe |
|--|---------|---------------|-------------------|------------------------|
| Liczba mikcji (na dobę) | 1 | mniej niż 8 | 0,85 | 0,21 |
| | 2 | 8-10 | 0,84 | 0,20 |
| | 3 | 11-12 | 0,82 | 0,21 |
| | 4 | 13-14 | 0,80 | 0,22 |
| | 5 | więcej niż 14 | 0,78 | 0,23 |
| Liczba epizodów nietrzymania moczu (na dobę) | 1 | 0 | 0,85 | 0,19 |
| | 2 | 1 (lub mniej) | 0,82 | 0,20 |
| | 3 | 2 (lub mniej) | 0,80 | 0,22 |
| | 4 | 3 (lub mniej) | 0,78 | 0,23 |
| | 5 | więcej niż 3 | 0,76 | 0,26 |

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Lee 2015* [24] autorzy ocenili związek pomiędzy nadreaktywnością pęcherza moczowego a jakością życia chorych i spadkiem produktywności wśród 625 pacjentów z sześciu szpitali w Korei Południowej. Chorzy zostali skategoryzowani według czterech grup opartych na średniej wartości liczby epizodów nietrzymania moczu z trzech dni poprzedzających przeprowadzenie badania. Jakość życia została zmierzona przy pomocy formularzy I-QoL (Incontinence Quality of Life), OAB-q (Overactive Bladder Questionnaire) oraz EQ-5D.

Nasilenie objawów nietrzymania moczu okazało się być istotnie statystycznie powiązane liniowo z jakością życia, co więcej różnice klinicznie istotnie wykazano pomiędzy wszystkimi wyodrębnionymi grupami (analiza statystyczna przeprowadzona została przy wykorzystaniu metod analizy regresji i wariancji). W porównaniu do chorych, u których nie stwierdzono problemów z nietrzymaniem moczu, chorzy, u których te problemy występowały mieli niższą jakość życia mierzoną przy pomocy wszystkich typów kwestionariuszy. Szczegółowe dane dotyczące jakości życia chorych mierzonej standardowym kwestionariuszem EQ-5D przedstawione w badaniu *Lee 2015* zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Jakość życia w zależności od liczby epizodów nietrzymania moczu w badaniu Lee 2015

| Parametr | Liczba epizodów | Użyteczność EQ-5D | Odchylenie standardowe |
|--|--------------------------|-------------------|------------------------|
| Liczba epizodów nietrzymania moczu (na dobę) | 0 | 0,848 | 0,188 |
| | 1 | 0,784 | 0,198 |
| | 2-3 | 0,777 | 0,176 |
| | ≥4 | 0,742 | 0,214 |
| | wszyscy chorzy w badaniu | 0,791 | 0,199 |

Przedstawione w *Analizie klinicznej* wyniki zdrowotne dotyczyły zarówno liczby mikcji, jak i liczby epizodów nietrzymania moczu. Do analizy podstawowej, z uwagi na brak informacji o korelacji pomiędzy tymi punktami końcowymi, włączono wyniki z badań *Hakkaart 2009* oraz *Kobelt 1998*, które przedstawiają jakość życia dla łącznej liczby symptomów.

5.4.2. Obniżka jakości życia związana z powikłaniami po badaniu urodynamicznym

W przeprowadzonej analizie dodatkowej uwzględniono także obniżkę jakości życia związaną z wystąpieniem powikłań po badaniu urodynamicznym (najczęściej występującym powikłaniem według informacji zawartych w *Analizie klinicznej* jest zakażenie układu moczowego - ZUM [18]). W ramach niesystematycznego przeglądu badań (przeszukano zasoby Internetu oraz zastosowano odpowiednią strategię w bazie Medline) odnaleziono publikację *Birmingham 2013* [4], w której przedstawiono zestawienie badań oceniających wpływ zakażenia układu moczowego na jakość życia chorych.

Autorzy publikacji zidentyfikowali 12 badań, w których raportowano wspomnianą jakość życia (w badaniu podano wartości jakości życia u chorych bez ZUM oraz z ZUM, wartość obniżkę obliczono jako różnicę wspomnianych wielkości). Do analizy ekonomicznej włączone zostały wielkości będące wynikiem zastosowania standardowego kwestionariusza EQ-5D. W poniższej tabeli podsumowano informacje na temat obniżki jakości życia u chorych z ZUM oraz jej wartość skorygowaną o długość czasu trwania powikłań. Konserwatywnie przyjęto największą obniżkę raportowaną w badaniu.

Tabela 5.
Obniżka jakości życia związana z występowaniem powikłań po badaniu urodynamicznym na podstawie publikacji *Birmingham 2013*

| Powikłanie | Jakość życia chorych bez ZUM (EQ-5D) | Jakość życia chorych z ZUM (EQ-5D) | Obniżka QoL | Długość trwania | Wartość skorygowana długością trwania powikłania* |
|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------|-----------------|---|
| Zakażenie układu moczowego | 0,9220 | 0,7240 | 0,1980 | 3 dni | 0,0016 |

*korekty dokonano poprzez pomnożenie wartości obniżki przez ułamek stanowiący część roku, w której chory doświadcza powikłania

6. Technika analityczna

W analizie uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla solifenacyny względem placebo. Z uwagi na wykazanie statystycznie istotnych różnic w skuteczności omawianych technologii medycznych w *Analizie klinicznej*, za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [18] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym dotyczącym jakości życia (rozdział 5.4.1.). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia* (Art. 5. ust. 3.). Podejście zastosowane w analizie ekonomicznej jest zgodne z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*.

Z uwagi na wnioskowanie o podobieństwie profilu skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych SOL OAB DO- vs SOL OAB DO+ [18] w rozważanym wskazaniu w analizie dodatkowej, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów**, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [1, 38], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc są to koszty różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej, uwzględniono i oceniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ Koszt leku Vesicare® (solifenacyna);
- ⊗ Koszt badania urodynamicznego;
- ⊗ Koszt leczenia powikłań po badaniu urodynamicznym;
- ⊗ Koszt zużycia środków absorpcyjnych (pieluchomajtek);
- ⊗ Koszt leku antycholinergicznego stosowanego po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii SOL (tolterodyna).

Ze względu na brak występowania działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. Oraz podobny profil bezpieczeństwa stosowania solifenacyny u chorych DO- i DO+ (szczegóły zawarto w rozdziale 5.3.) w analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku (przyjęto, że koszt ten będzie kosztem nieróżniącym).

7.1. Koszt leku Vesicare®

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL produktu leczniczego Vesicare®, solifenacyna powinna być przyjmowana raz dziennie w dawce 5 mg. W razie potrzeby istnieje możliwość podwyższenia dawki do 10 mg [12]. Dobowa dawka (DDD) leku Vesicare® wynosi 5 mg [47]. W analizie zdecydowano się uwzględnić podstawową dawkę leku Vesicare® na poziomie 5 mg, co jest zgodne z podejściem analitycznym zaakceptowanym przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku Betmiga® opublikowanej w listopadzie 2014r. [49]. W analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki możliwości stosowania dawki alternatywnej na poziomie 10 mg. Czas trwania terapii SOL określono przy pomocy informacji przedstawionych w badaniu *Wagg 2012* [46], w którym wskazano odsetki dyskontynuacji terapii solifenacyną i tolterodyną po 12 miesiącach. Szczegóły modelowania czasu do dyskontynuacji terapii przedstawiono w dalszej części opracowania (rozdział 8.2.).

Po zakończeniu leczenia i w sytuacji pozytywnej odpowiedzi na zastosowaną terapię (zmniejszenie liczby mikcji i liczby parć naglących w ciągu dnia) niektórzy chorzy wznawiają leczenie, średnio po okresie około 6-9 miesięcy od momentu zakończenia leczenia [48].

Cena leku Vesicare[®] została ustalona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015r. (lista leków refundowanych) [30]. Lek Vesicare[®] jest refundowany obecnie w grupie limitowej 75.2. (Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna) w dwóch prezentacjach: opakowanie zawierające po 30 tabletek powlekanych po 5 mg i opakowanie zawierające 30 tabletek powlekanych po 10 mg. Finansowany jest jako lek dostępny w aptece na receptę za odpłatnością 30% limitu finansowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

Ważony koszt średni za 1 mg solifenacyny ustalono w oparciu o udziały poszczególnych prezentacji leku określonych na podstawie danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń 2014 – grudzień 2014. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę cenową obu prezentacji produktu leczniczego Vesicare[®] [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 6.
Charakterystyka cenowa produktu leczniczego Vesicare® (PLN)

| Substancja | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Cena detaliczna | Limit finansowania | Dopłata pacjenta | Koszt płatnika |
|------------|----------------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|----------------|
| SOL | 30 tabl. powl. 10 mg | 111,63 | 117,21 | 128,03 | 78,00 | 73,43 | 54,60 |
| SOL | 30 tabl. powl. 5 mg | 111,63 | 117,21 | 124,45 | 39,00 | 97,15 | 27,30 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli ustalono koszt jednego podania leku Vesicare® (koszt dobowy) oraz koszt miesięczny (tzn. koszt odpowiadający cyklowi modelowania przyjętemu w analizie ekonomicznej). Szczegółowe informacje przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Koszt dzienny i miesięczny terapii solifenacyną w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

| Koszt SOL | | |
|--------------------------------|-------|--|
| DDD (mg) | 5,00 | |
| Koszt dobowy NFZ (PLN) | 0,91 | |
| Koszt dobowy wspólny (PLN) | 2,30 | |
| Koszt miesięczny NFZ (PLN) | 27,70 | |
| Koszt miesięczny wspólny (PLN) | 70,13 | |

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS),

W tabeli poniżej przedstawiono efektywną wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz koszt NFZ za jedno opakowanie leku w wariantach bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 8.
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy i koszt NFZ za opakowanie leku Vesicare®

| Nazwa leku | Koszt NFZ bez RSS | Opłata świadczeniobiorcy bez RSS | Koszt NFZ z RSS | Opłata świadczeniobiorcy z RSS |
|------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| Vesicare 10 mg, tabl. powł., 10 mg | 65,16 | 63,77 | ■ | ■ |
| Vesicare 5 mg, tabl. powł., 5 mg | 32,58 | 92,55 | ■ | ■ |

■

■

■

| ■ | ■ |
|---|---|
| ■ | ■ |
| ■ | ■ |
| ■ | ■ |
| ■ | ■ |

7.2. Koszt badania urodynamicznego

Koszt wykonania badania urodynamicznego określono na podstawie załącznika nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [56]. Odnaleziono w nim następujące rodzaje badań:

- ⊗ Świadczenie pierwszorazowe 9. typu (W13 Badania dodatkowe):
 - ⊗ Badanie urodynamiczne bez profilometrii cewkowej i elektromiografii (EMG).
- ⊗ Świadczenie pierwszorazowe 10. typu (W14 Badania dodatkowe):
 - ⊗ Badanie urodynamiczne z elektromiografią bez profilometrii cewkowej;
 - ⊗ Badanie urodynamiczne z profilometrią cewkową i elektromiografią;
 - ⊗ Badanie urodynamiczne z testem ciśnieniowo-przepływowym.

Ponieważ wycena badania urodynamicznego jako świadczenia pierwszorazowego 9-tego typu różni się od wyceny badań uwzględnionych w ramach świadczenia pierwszorazowego 10-tego typu, przyjęto, że udział każdego z wykonywanych badań będzie jednakowy i wyniesie 25% (założenie testowane w analizie wrażliwości). W poniższej tabeli

przedstawiono wycenę wymienionych powyżej badań. Dodatkowo założono konserwatywnie, że chory wznawiający terapię lub zmieniający lek nie będzie miał ponownie wykonywanego badania urodynamicznego, dlatego przyjęto koszt świadczeń pierwszorazowych.

Tabela 10.
Koszt jednorazowy badania urodynamicznego

| Badanie | Lista | Wartość punktowa | Wycena punktu | Koszt świadczenia (PLN) | Koszt średni (PLN) |
|---|-------|------------------|---------------|-------------------------|--------------------|
| Badanie urodynamiczne bez profilometrii cewkowej i elektromiografii (EMG) | W13 | 34,5 | 9 | 310,50 | 411,75 |
| Badanie urodynamiczne z elektromiografią bez profilometrii cewkowej | W14 | 49,5 | 9 | 445,50 | |
| Badanie urodynamiczne z profilometrią cewkową i elektromiografią | W14 | 49,5 | 9 | 445,50 | |
| Badanie urodynamiczne z testem ciśnieniowo-przepływowym | W14 | 49,5 | 9 | 445,50 | |

Wskazany w powyższej tabeli koszt jest właściwy dla obu rozpatrywanych perspektywy analizy. Koszt ten ponoszony jest przez wszystkich chorych stosujących obecnie refundowaną SOL, natomiast nie jest ponoszony przez wszystkich chorych nieleczonych. Kalkulację odsetka chorych nieleczonych, u których wykonuje się badanie urodynamiczne w momencie próby przystąpienia do leczenia wykonano w oparciu o szacunki całkowite populacji pozostającej poza refundacją (uwzględniono przy tym różnicę pomiędzy chorobowością i zachorowalnością) oraz przy uwzględnieniu czułości badania urodynamicznego. Ustalono, że około 49% chorych z populacji nieleczonej będzie miało wykonane badanie urodynamiczne (zgodnie z szacunkami przedstawionymi w kalkulatorze spośród około 216 960 chorych pozostających poza refundacją 110 371 chorych przystąpiło do badania urodynamicznego). Z uwagi na niepewność oszacowania w analizie wrażliwości uwzględniono 2 warianty skrajne. Pierwszy, w którym żaden z chorych nieleczonych nie przystępuje do badania urodynamicznego i drugi, w którym 100% chorych nieleczonych zostaje poddanych temu badaniu.

7.3. Koszt leczenia powikłań po badaniu urodynamicznym

Zgodnie z informacjami zawartymi w *Analizie klinicznej* badanie urodynamiczne jest badaniem inwazyjnym, przez co wiąże się ono z wysokim prawdopodobieństwem

wystąpienia powikłań [18]. Do najczęstszych powikłań występujących u osób, które decydują się na badanie urodynamiczne zaliczyć można:

- ⊗ Zakażenie dróg moczowych;
- ⊗ Bakteriomocz;
- ⊗ Krwiomocz;
- ⊗ Dyzurię;
- ⊗ Ropomocz;
- ⊗ Gorączkę;
- ⊗ Ból;
- ⊗ Zastój moczu;
- ⊗ Hospitalizację związaną z powikłaniami.

Skalkulowane poniżej koszty dotyczyć będą jedynie chorych, u których badanie jest wykonywane, zgodnie z częstościami występowania poszczególnych działań.

Na podstawie odnalezionych w ramach przeglądu niesystematycznego publikacji (przeszukano zasoby Internetu) określono, że większość z wyżej wymienionych powikłań związana jest z wystąpieniem zakażenia dróg moczowych. Bakteriomocz nieznamienny nie wymaga leczenia farmakologicznego, natomiast bakteriomocz znamienny zawsze świadczy o zakażeniu układu moczowego i powinien być leczony przyczynowo właśnie w ramach tego powikłania [54]. Podobnie krwiomocz spowodowany jest najczęściej stanami zapalnymi układu moczowego [6], a ropomocz jest jednym z objawów zakażenia układu moczowego i jego brak świadczy o innej przyczynie objawów niż ZUM [23]. Koszt leczenia bólu i gorączki jest znikomy w porównaniu z innymi kategoriami kosztowymi i dlatego zdecydowano się na jego pominięcie.

Leczenie zakażenia układu moczowego opiera się najczęściej na antybiotykoterapii. Zgodnie z opracowaniem *Zakażenia układu moczowego* odnalezionym na portalu medycyna praktyczna typowo stosowanymi lekami są trymetoprym, osobno lub w połączeniu z sulfametoksazolem, nitrofurantoina albo cyprofloksacyna [17]. W analizie zdecydowano się uwzględnić jedynie leki refundowane jako tańsze, dlatego też pominięto nitrofurantoinę. Do analizy kosztów zdecydowano się ponadto włączyć także norfloksacynę (substancja niewymieniona w publikacji [17]), której wskazania refundacyjne obejmują leczenie zakażenia układu moczowego. Z uwagi na fakt, że w opracowaniu nie wskazano odsetków chorych stosujących poszczególne preparaty (nie jest to możliwe do określenia w sposób

precyzyjny w oparciu o dane refundacyjne NFZ, ponieważ leki stosowane są w wielu wskazaniach) w analizie uwzględniono ponadto zalecenia przedstawione w alternatywnym opracowaniu: Praktyka Lekarska, Zeszyty specjalistyczne nr 72. Zgodnie z publikacją podstawowym lekiem pierwszego wyboru powinien być trymetoprym, osobno lub w połączeniu z sulfametoksazolem. Ponieważ refundowanym preparatem jest jedynie trymetoprym w połączeniu z sulfametoksazolem koszt terapii tym lekiem uwzględniono w analizie podstawowej niniejszego opracowania. W wariacie analzy wrażliwości testowano dodatkowo wpływ na wyniki kalkulacji kosztu leczenia ZUM w oparciu o koszt wypadkowy wszystkich wskazywanych wcześniej refundowanych antybiotyków (udziały przybliżone zostały na podstawie danych refundacyjnych obejmujących refundację leków we wszystkich ich wskazaniach).

Czas trwania leczenia poszczególnymi antybiotykami oraz ich dawkowanie określony został na podstawie charakterystyk produktów leczniczych odpowiednich preparatów. W poniższych tabelach podsumowano koszty całkowite leczenia zakażenia układu moczowego jako powikłania po badaniu urodynamicznym wraz z czasem trwania leczenia dla odpowiednich substancji [8, 7, 10].

Tabela 11.

Koszt leczenia ZUM cyprofloksacyną wraz ze średnią dawką i czasem trwania leczenia (wg ChPL Ciphin)

| | Niepowikłane zapalenie pęcherza* | Powikłane zapalenie pęcherza |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Dawka dzienna | 750 mg | 500 mg |
| Dni leczenia | 3 | 7 |
| Koszt całkowity terapii (NFZ) | 1,67 | 2,59 |
| Koszt całkowity terapii (wspólny) | 4,97 | 7,73 |

*W kalkulacjach wykorzystano jedynie niepowikłane zapalenia zgodnie z informacjami z publikacji Zakażenia układu moczowego

Tabela 12.

Koszt leczenia ZUM sulfametoksazolem+trymetoprymem wraz ze średnią dawką i czasem trwania leczenia (wg ChPL Biseptol)

| | Syrop | Tabletki | Średnia ważona |
|-----------------------------------|---------|----------|----------------|
| Dawka dzienna | 1600 mg | 1920 mg | X |
| Dni leczenia | 12 | 12 | |
| Koszt całkowity terapii (NFZ) | 30,50 | 22,74 | 51,19 |
| Koszt całkowity terapii (wspólny) | 62,02 | 56,98 | 58,71 |

Tabela 13.

Koszt leczenia ZUM norfloksacyną wraz ze średnią dawką i czasem trwania leczenia (wg ChPL Nolicin)

| Substancja czynna | Dawka dzienna | Dni leczenia | Koszt całkowity terapii (NFZ) | Koszt całkowity terapii (wspólny) |
|-------------------|---------------|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Norfloxacinum | 800 mg | 8,5 | 6,30 | 12,60 |

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych leczonych poszczególnymi antybiotykami wykorzystane w kalkulacji analizy wrażliwości. Wartości te obliczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ (wg wartości refundacji i liczby zrefundowanych opakowań leku) z okresu styczeń 2014 - grudzień 2014 [27].

Tabela 14.

Odsetek chorych, u których po wykonaniu badania urodynamicznego wystąpiło zakażenie układu moczowego, leczonych poszczególnymi antybiotykami

| Substancja czynna | Udział |
|-----------------------------|--------|
| Trymetoprym+sulfametoksazol | 36,21% |
| Cyprofloksacyna | 47,03% |
| Norfloksacyna | 16,75% |

W przypadku leczenia dyzurii również zalecana jest antybiotykoterapia, w terapii stosuje się doksycylinę i metronidazol [51]. Ponieważ metronidazol w przeciwieństwie do doksycyliny nie widnieje na liście aptecznej wykazu leków refundowanych, postanowiono wykluczyć preparaty z tą substancją czynną z analizy kosztów. W poniższej tabeli zawarto informacje o średniej dawce doksycyliny i średnim czasie leczenia dyzurii wraz z kosztami całkowitymi [9].

Tabela 15.

Koszt leczenia dyzurii doksycyliną wraz ze średnią dawką i czasem trwania leczenia (wg ChPL Doxycylinum Pharma-Projekt)

| Substancja czynna | Dawka dzienna | Dni leczenia | Koszt całkowity terapii (NFZ) | Koszt całkowity terapii (wspólny) |
|-------------------|---------------|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Doxycylinum | 100 mg | 7 | 3,78 | 7,56 |

Hospitalizacja związana z wystąpieniem gorączki po badaniu urodynamicznym możliwa jest do rozliczenia na podstawie grupy JPG L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych. Dane kosztowe pochodzą z katalogu JGP na rok 2013 [32], poniżej przedstawiono średni koszt jednorazowej hospitalizacji.

Tabela 16.

Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem gorączki po badaniu urodynamicznym

| Grupa JGP* | Wartość hospitalizacji (PLN) |
|--|------------------------------|
| L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych | 1 316,72 |

* źródło: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=WkXODJ8y50%3d> (dostęp: 08.06.2015r.)

W analizie kosztowej leczenia powikłań związanych z wykonaniem badania urodynamicznego uwzględniono także badania diagnostyczne mające na celu potwierdzenie wystąpienia zakażenia (wycena na podstawie załącznika nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r., katalog AOS do sumowania). Do analizy włączono następujące typy badań:

- ⊗ Badanie ogólne moczu (profil);
- ⊗ Erytrocyty/hemoglobina w moczu;
- ⊗ Leukocyty w moczu.

Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z konsultacjami lekarskimi po wystąpieniu powikłań po badaniu urodynamicznym zawiera się w koszcie wyżej wymienionych badań diagnostycznych.

W poniższej tabeli podsumowano koszt przeprowadzenia wyżej wymienionych badań wraz z określeniem ich przynależności do konkretnych list i grup rozliczeniowych.

Tabela 17.

Koszt przeprowadzenia badań diagnostycznych związanych z wystąpieniem powikłań po badaniu urodynamicznym

| Lista | Badanie | Świadczenie specjalistyczne | Wartość punktowa | Wycena punktu | Wycena świadczenia (koszt jednorazowy) |
|-------|--------------------------------|-----------------------------|------------------|---------------|--|
| W1 | Badanie ogólne moczu (profil) | W11 | 3,5 | 9 | 31,5 |
| W6* | Erytrocyty/hemoglobina w moczu | W6 | 0 | 9 | 0 |
| W6* | Leukocyty w moczu | W6 | 0 | 9 | 0 |

*świadczenia z listy W6 są badaniami wykonywanymi przy okazji innych badań

W kolejnej z tabel zawarto informacje na temat odsetków chorych (wraz ze źródłem), u których występują powikłania na skutek wykonanego wcześniej badania urodynamicznego. Dane te posłużyły w modelu do korekty naliczanych kosztów związanych z wystąpieniem powikłań.

Tabela 18.

Odsetki chorych, u których występują powikłania po badaniu urodynamicznym

| Powikłanie | Odsetek chorych po badaniu urodynamicznym | Źródło |
|---|---|--------------------|
| Zakażenie dróg moczowych | 19,50% | Tsai 2013 [41] |
| Dyzuria (nasilenie łagodne umiarkowane i ciężkie) | 37,70% | Yenilmez 2009 [53] |
| Hospitalizacja związana z gorączką | 2,90% | Yenilmez 2009 [53] |

7.4. Koszt zużycia środków absorpcyjnych (pieluchomajtek)

W analizie uwzględniono zużycie środków absorpcyjnych (pieluchomajtek) związane z epizodami nietrzymania moczu, które występują u chorych w analizowanym wskazaniu.

Na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [37], zwanym dalej Rozporządzeniem MZ w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, limit finansowania ze środków publicznych pieluchomajtek (do 60 sztuk miesięcznie) wynosi 90,00 PLN. Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych ustalono na poziomie 30%, stąd koszt dla płatnika publicznego wynosi maksymalnie 63,00 PLN.

Ceny pieluchomajtek określono na podstawie informacji zamieszczonych na stronie internetowej doz.pl [16]. Uwzględniono przy tym możliwy zakres zmienności cen pieluchomajtek ze względu na chłonność i rozmiar. Oszacowania jednostkowe przedstawiono w załączniku (rozdział 15.4.). W oparciu o oszacowania jednostkowe oraz zapisy wskazywanego powyżej Rozporządzenia oszacowano koszt z sztukę pieluchomajtek, który przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Koszt za sztukę pieluchomajtek (PLN)

| | Cena za sztukę | NFZ za sztukę |
|---------|----------------|---------------|
| Średnia | 2,12 | 1,49 |
| Minimum | 1,42 | 1,00 |
| Maximum | 2,93 | 2,05 |

Zużycie pieluchomajtek przez chorych jest uzależnione od liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby. Przyjęto, że każdy epizod wiąże się z wykorzystaniem kolejnej sztuki pieluchomajtek. Miesięczny koszt zużycia środków absorpcyjnych jest iloczynem kosztu jednostkowego oraz liczby zużytych w ciągu miesiąca sztuk pieluchomajtek (przy uwzględnieniu limitu). Założono brak wpływu liczby mikcji na zużycie pieluchomajtek.

W modelu dodatkowo przyjęto konserwatywne założenie, że w momencie przerwania leczenia chorzy od razu mają pełny nawrót objawów odpowiadający chorym nieleczonym. Efektem jest zużywanie przez tych chorych środków absorpcyjnych w okresie zaprzestania leczenia na takim samym poziomie jak w przypadku chorych nieleczonych w ogóle. Założono także, że koszt zużycia środków absorpcyjnych dla chorych z nadczynnością mięśnia wypieracza jest taki sam jak dla chorych z wynikiem negatywnym.

Zaprezentowany sposób kalkulacji kosztu zużycia środków absorpcyjnych został wcześniej zweryfikowany przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku Betmiga [49]. Liczbę epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby określono dla SOL i nieleczenia przy pomocy wyników badania VIBRANT przedstawionych w publikacji Crosby 2011 [14].

Wartość kosztów miesięcznych dla perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej oszacowano przy uwzględnieniu limitu refundacyjnego. W wariancie podstawowym oszacowania wykonano przy uwzględnieniu średnich cen pieluch (i przedstawiono w poniższej tabeli).

Tabela 20.

Miesięczny koszt środków absorpcyjnych dla chorych leczonych solifenacyną i chorych nieleczonych

| | Liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna |
|--------------------|---|----------------------------------|---------------------|
| Ramię solifenacyny | 1,1 | 49,76 | 71,08 |
| Chorzy nieleczeni* | 1,6 | 63,00 | 103,39 |

*oraz chorzy leczeni SOL, TOL w okresie po zaprzestaniu stosowania terapii

W analizie wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny dla miesięcznego kosztu zużycia środków absorpcyjnych. Zakres zmienności stosowania kosztów absorpcyjnych jest określony na poziomie finalnego miesięcznego kosztu pieluch (dodatkowo z rozróżnieniem na technologie medyczne). Takie rozwiązanie przyjęto, ponieważ koszt finalny zależy nie tylko od zakresu kosztu jednostkowego pieluchy ale również od algorytmu przedstawionego w *Rozporządzeniu* (limit refundacji określony jest w ujęciu miesięcznym).

7.5. Koszt leku antycholinergicznego stosowanego po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii SOL (tolterodyna)

W zastosowanej strategii analitycznej zdecydowano się uwzględnić założenie, że w przypadku braku odpowiedzi (lub w przypadku niedostatecznie dobrej odpowiedzi lub wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku) na zastosowane leczenie solifenacyną, chory rozpocznie terapię tolterodyną.

Tolterodyna jest lekiem antycholinergicznym o działaniu i skuteczności podobnej do solifenacyny, jest ona także refundowana i podlega finansowaniu w ramach odpłatności ryczałkowej 30% w stosunku do limitu finansowania. W Obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącym listy leków refundowanych tolterodyna widnieje w jednej grupie limitowej z solifenacyną (grupa limitowa 75.2 *Leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu - solifenacyna, tolterodyna*). Według informacji zawartych w literaturze [50] SOL w porównaniu do TOL ma tendencję do wyższej skuteczności i jest lekiem bezpieczniejszym [35]. Na potrzeby analizy przyjęto jednak, że z uwagi na fakt, że są to leki tej samej klasy oraz refundowane są w ramach jednej grupy limitowej, skuteczność obu leków pod względem

leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego będzie tożsama (identyczny będzie koszt zakupu środków absorpcyjnych przez chorych leczonych SOL i TOL)¹.

Tolterodyna przyjmowana jest w postaci kapsułek o długotrwałym uwalnianiu lub tabletek powlekanych. Zalecana dawka dzienna produktu leczniczego (określona na podstawie ChPL produktu leczniczego Urimper® [11]) jest zgodna z DDD i wynosi 4 mg. Dawka ta może zostać zmniejszona do 2 mg w przypadku wystąpienia silnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku oraz jest zalecana dla osób z niewydolnością i zaburzeniami czynności nerek. W analizie konsekwentnie przyjęto dawkę 4 mg (w analizie wrażliwości uwzględniono możliwość przyjmowania przez chorych dawki równej 2 mg na dobę).

[REDACTED]

Charakterystykę cenową preparatów zawierających tolterodynę, które objęte są aktualnie refundacją została przedstawiona w załączniku (rozdział 15.5.).

W poniższej tabeli podsumowano informacje dotyczące kosztów dziennej i miesięcznej terapii tolterodyną w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej [REDACTED]

Tabela 21.
Średni koszt dzienny i miesięczny terapii tolterodyną w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

| Koszt TOL | [REDACTED] | [REDACTED] |
|--------------------------------|------------|------------|
| DDD (mg) | 4,00 | [REDACTED] |
| Koszt dobowy NFZ (PLN) | 0,90 | [REDACTED] |
| Koszt dobowy wspólny (PLN) | 1,48 | [REDACTED] |
| Koszt miesięczny NFZ (PLN) | 27,54 | [REDACTED] |
| Koszt miesięczny wspólny (PLN) | 45,19 | [REDACTED] |

¹ Ze względu na stosowanie TOL jedynie przez część chorych w przypadku niepowodzenia terapii SOL przyjęte założenie nie jest istotne z punktu widzenia wyników analizy ekonomicznej

7.6. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące dla porównywanych technologii, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Koszty całkowite oraz poszczególne kategorie kosztowe, z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (PLN) w ujęciu miesięcznym*

| Kategoria kosztowa | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna |
|---|----------------------------------|---------------------|
| Koszt leczenia SOL przy obecnych warunkach refundacyjnych | | |
| Miesięczny koszt SOL | 27,70 | 70,13 |
| Miesięczny koszt środków absorpcyjnych | 49,76 | 71,08 |
| Koszt całkowity badania urodynamicznego | 411,75 | 411,75 |
| Koszt całkowity leczenia powikłań po badaniu | 61,47 | 64,36 |
| Koszt leczenia SOL przy wnioskowanych warunkach refundacyjnych | | |
| ██████████ | ██████ | ██████ |
| Miesięczny koszt środków absorpcyjnych | 49,76 | 71,08 |
| Koszt całkowity badania urodynamicznego | 0,00 | 0,00 |
| Koszt całkowity leczenia powikłań po badaniu | 0,00 | 0,00 |
| ██████████ | ██████ | ██████ |
| Koszt nieleczenia (niezależny od warunków refundacyjnych) | | |
| Miesięczny koszt środków absorpcyjnych | 63,00 | 103,39 |
| Koszt badania urodynamicznego | 411,75 | 411,75 |
| Koszt całkowity leczenia powikłań po badaniu | 61,47 | 64,36 |
| Koszt leczenia TOL przy obecnych warunkach refundacyjnych | | |
| Miesięczny koszt TOL | 27,54 | 45,19 |
| Miesięczny koszt środków absorpcyjnych | 49,76 | 71,08 |
| Koszt badania urodynamicznego | 411,75 | 411,75 |
| Koszt całkowity leczenia powikłań po badaniu | 61,47 | 64,36 |
| Koszt leczenia TOL przy wnioskowanych warunkach refundacyjnych | | |
| ██████████ | ██████ | ██████ |
| Miesięczny koszt środków absorpcyjnych | 49,76 | 71,08 |
| Koszt badania urodynamicznego | 411,75 | 411,75 |
| Koszt całkowity leczenia powikłań po badaniu | 61,47 | 64,36 |

*w modelu uwzględniono cykl miesięczny

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania solifenacyny refundowanej bez potwierdzenia zespołu pęcherza nadreaktywnego badaniem urodynamicznym względem braku leczenia przyczynowego (zdefiniowanym w *Analizie klinicznej* jako PLC) oraz względem solifenacyny stosowanej po potwierdzeniu OAB badaniem urodynamicznym skonstruowano jeden model deterministyczny. Z uwagi na wykazanie statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami w *Analizie klinicznej* uwzględniono wyniki zdrowotne mające wpływ na wartość jakości życia chorych (miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość – nieróżniące w przypadku analizy dodatkowej).

W celu określenia horyzontu czasowego dla modelu w analizie ekonomicznej postanowiono odszukać dane dotyczące prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia lekami antycholinergicznymi w czasie. Określenie stopy dyskontynuacji oraz odpowiednie jej modelowanie w zależności od czasu (wykorzystano trend wykładniczy przy wykorzystaniu wartości dystrybuanty w 12 miesiącu leczenia) pozwoliło na obliczenie odsetków chorych w poszczególnych stanach wyróżnionych w modelu i w związku z tym umożliwiło wykonanie właściwej korekty naliczanych kosztów. Dodatkowo założono, że prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia solifenacyną jest stałe w czasie, to znaczy w każdym cyklu modelu pacjent ma takie samo prawdopodobieństwo przerwania terapii. Założenie to dotyczy także pozostałych technologii medycznych stosowanych w kolejnych cyklach leczenia (TOL), których obecność w modelu odzwierciedla rzeczywiste zalecenia kliniczne. Opisany podstawowy mechanizm działania modelu był już wcześniej weryfikowany przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku Betmiga® [49] ukończonej w listopadzie 2014 r.

Model opiera się na wynikach zdrowotnych zaczerpniętych z *Analizy klinicznej* (liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę oraz liczba mikcji na dobę) i wartościach jakości życia zaczerpniętych z publikacji *Hakkaart 2009* [20] oraz *Kobelt 1998* [22]. Model zakłada stały efekt zdrowotny i jakość życia w czasie, zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i w ramieniu komparatorów.

Model operuje na średnich wartościach kosztów ponoszonych w kolejnych cyklach modelu, dla porównywanych terapii, w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Analiza odpowiadająca rzeczywistej praktyce klinicznej oparta został na jednorodnym modelu Markowa. Chorzy w modelu mogą zostać zaklasyfikowani do następujących stanów (oraz mogą przemieszczać się pomiędzy poszczególnymi stanami, dla których określono niezerowe prawdopodobieństwo zmiany stanu w macierzy przejść):

- ⊗ Leczenie SOL;
- ⊗ Nieleczenie przed wznowieniem terapii SOL (chorzy, u których terapia SOL przyniosła pożądane efekty w związku z czym zakończyli terapię do momentu nawrotu objawów);
- ⊗ Leczenie TOL (druga linia leczenia stosowana u chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie SOL);
- ⊗ Nieleczenie przed wznowieniem terapii TOL (chorzy u których terapia TOL przyniosła pożądane efekty w związku z czym zakończyli terapię do momentu nawrotu objawów);
- ⊗ Całkowite odstąpienie od leczenia przyczynowego SOL i TOL (stan pochłaniający).

Stany te różnią się od siebie ze względu na naliczane koszty i wyniki zdrowotne w terapii chorego.

Chorzy w modelu rozpoczynając leczenie klasyfikowani są do stanu SOL (leczenie solifenacyną), który mogą opuścić np. ze względu na brak odpowiedzi na leczenie lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. W takim przypadku kierowani są do stanu TOL (leczenie z zastosowaniem tolterodyny) lub rezygnują całkowicie z leczenia przyczynowego. W przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie chorzy trafiają do stanu Nieleczenie przed wznowieniem terapii SOL, w tym czasie (trwającym przeciętnie 6 miesięcy, wartość ta pozwoliła na obliczenie prawdopodobieństwa w miesięcznym cyklu dla omawianego stanu) nie są oni poddawani terapii, a po upływie wspomnianego czasu trafiają ponownie do stanu SOL i otrzymują leczenie podtrzymujące efekt uzyskany podczas

terapii pierwszego cyklu. W przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie TOL chorzy, trafiają do stanu Nieleczenie przed wznowieniem TOL. Chorzy, u których leczenie okazuje się nieskuteczne, trafiają do stanu Rezygnacja. Stan Rezygnacja jest stanem pochłaniającym, to znaczy z tego stanu nie jest możliwy powrót do jakiegokolwiek innego stanu (tym samym przyjęto założenie, że chory nie decyduje się na wznowienie leczenia, gdy raz zrezygnuje z terapii). W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, który nie uwzględniał możliwości wznowienia przez chorego leczenia SOL lub TOL.

W tabeli poniżej przedstawiono macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami określonymi w modelu przy założeniu możliwości wznowiania terapii lekiem SOL lub TOL.

Tabela 23.
Macierz przejść pomiędzy stanami określonymi w modelu w analizie podstawowej

| | SOL | Nieleczenie przez wznowieniem SOL | TOL | Nieleczenie przed wznowieniem TOL | Rezygnacja |
|---------------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|-----------------------------------|------------|
| SOL | 90,87% | 5,46% | 1,92% | 0,00% | 1,75% |
| Nieleczenie SOL przed wznowieniem SOL | 16,67% | 83,33% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| TOL | 0,00% | 0,00% | 89,12% | 6,51% | 4,37% |
| Nieleczenie TOL przed wznowieniem TOL | 0,00% | 0,00% | 16,67% | 83,33% | 0,00% |
| Rezygnacja | 90,87% | 5,46% | 1,92% | 0,00% | 1,75% |

W poniższej tabeli przedstawiono macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami określonymi w modelu przy założeniu braku wznowiania terapii lekiem SOL lub TOL.

Tabela 24.
Macierz przejść pomiędzy stanami określonymi w modelu w wariacie analizie wrażliwości

| | SOL | Nieleczenie przez wznowieniem SOL | TOL | Nieleczenie przed wznowieniem TOL | Rezygnacja |
|---------------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|-----------------------------------|------------|
| SOL | 90,87% | 0,00% | 1,92% | 0,00% | 7,21% |
| Nieleczenie SOL przed wznowieniem SOL | 16,67% | 83,33% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| TOL | 0,00% | 0,00% | 89,12% | 0,00% | 10,88% |
| Nieleczenie TOL przed wznowieniem TOL | 0,00% | 0,00% | 16,67% | 83,33% | 0,00% |
| Rezygnacja | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 100,00% |

Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami określone zostały na podstawie prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia solifenacyną i tolterodyną oraz na podstawie długości czasu (w miesiącach), jaki chory spędza w stanach Nieleczenie przed wznowieniem SOL i Nieleczenie przed wznowieniem TOL [48], które określone zostały na podstawie publikacji *Wagg 2012* [46]. Dokładny opis zagadnienia zawarto w podrozdziale Dyskontynuacja leczenia (rozdział 8.2.). Odpowiednie obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

W przypadku ramienia nieleczenia (PLC) chory w całym okresie modelowania znajduje się w stanie zdefiniowanym jako rezygnacja (poziom naliczania kosztów i wyników zdrowotnych).

8.2. Dyskontynuacja leczenia

W celu określenia odsetków dyskontynuacji terapii solifenacyną i tolterodyną związanych ze skutecznością leczenia w analizowanym wskazaniu (wykluczano publikacje raportujące stopę dyskontynuacji związaną z występowaniem działań niepożądanych) przeszukano bazy medyczne oraz zasoby Internetu. Odnaleziono badanie *Wagg 2012* [46], w którym przedstawiono odsetki dyskontynuacji dla terapii solifenacyną i tolterodyną po 12 miesiącach (odpowiednio 65,00% oraz 71,80%). Zakładając stałe prawdopodobieństwo² dyskontynuacji w każdym miesiącu wyznaczono krzywą dyskontynuacji, co pozwoliło określić prawdopodobieństwo, z jakim w każdym cyklu modelu pacjenci będą przechodzić ze stanu leczenia solifenacyną i tolterodyną do odpowiednich stanów określonych w modelu. Podobne podejście analityczne zostało wcześniej pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku Betmiga® [49]. Na podstawie przyjętych założeń obliczono, że w 60 miesiącu od momentu rozpoczęcia terapii wszyscy chorzy zaprzestaną leczenia SOL, a już po 42 miesiącach prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia wyniesie mniej niż 1%. Z tego względu w analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, uznano tym samym za niezasadne przyjmowanie horyzontu dożywotniego. W poniższej tabeli podsumowano informacje dotyczące odsetka chorych odstępujących od leczenia SOL i TOL (odsetki raportowane w badaniu *Wagg 2012*). Rozkład prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia SOL i TOL w

² Korzystając z wartości 0,65 i 0,718 dla 12 miesiąca i założenia o stałym prawdopodobieństwie dyskontynuacji do danych dopasowano rozkład wykładniczy z parametrami $\lambda_1=0,095$ oraz $\lambda_2=0,115$ (odpowiednio dla SOL i TOL), odnalezionymi za pomocą dodatku Solver.

zależności od czasu rozpoczęcia leczenia przedstawiony został w dołączonym do analizy dokumencie elektronicznym.

Tabela 25.

Odsetek chorych zaprzestających leczenia SOL i TOL po dwunastu miesiącach od rozpoczęcia terapii

| Substancja czynna | Odsetek chorych zaprzestających leczenia |
|-------------------|--|
| Solifenacyna | 65,00% |
| Tolterodyna | 71,80% |

Zgodnie z informacjami zawartymi w odnalezionej w niesystematycznym przeglądzie badań publikacji *Wlazlak 2013* [48], długość leczenia lekami antycholinergicznymi wynosi najczęściej 6 miesięcy. Autorzy dodatkowo podkreślają, że chorzy wymagają wznowienia terapii w okresie wynoszącym od 3 do 6 miesięcy od momentu zaprzestania leczenia (w modelu przyjęto długość przerwy pomiędzy cyklami leczenia wynoszącą 6 miesięcy z uwagi na fakt, że objawy u większości chorych powróciły po wskazanym czasie). Dane z powyższej publikacji posłużyły w modelu do określenia odsetków chorych, którzy wznowiają terapię lekami antycholinergicznymi w przeciągu 6 miesięcy od momentu zakończenia leczenia początkowego. Odsetek ten wyniósł 75,7% (obliczenia własne przedstawiono w dołączonym do analizy dokumencie elektronicznym). W poniższej tabeli podsumowano parametry wykorzystane w modelu do określenia odsetka chorych kontynuujących leczenie SOL i TOL po pozytywnej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii.

Tabela 26.

Podsumowanie parametrów wejściowych do modelu określających odsetek chorych kontynuujących leczenie SOL i TOL po pozytywnej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii (analiza podstawowa oraz analiza dodatkowa)

| Parametr | Odsetek chorych zaprzestających leczenia | Źródło: |
|--|--|---|
| Odsetek chorych wznowiających leczenie SOL i TOL 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego cyklu odpowiedzią technologią w przypadku zadowolenia z terapii | 76% | <i>Wlazlak 2013</i> [48] |
| Odsetek chorych, u których terapia SOL jest skuteczna | 79% | <i>Santos 2010</i> [39] |
| Odsetek chorych wznowiających leczenie SOL lub TOL | 60% | Obliczenia własne na podstawie <i>Wlazlak 2013</i> [48] i <i>Santos 2010</i> [39] |
| Odsetek chorych zaprzestający dalszego leczenia po terapii SOL lub TOL | 19% | Obliczenia własne na podstawie <i>Wlazlak 2013</i> [48] i <i>Santos 2010</i> [39] |

| Parametr | Odsetek chorych zaprzestających leczenia | Źródło: |
|--|--|---|
| Odsetek chorych stosujący TOL po braku odpowiedzi na SOL lub ze względu na obecność działań niepożądanych w trakcie stosowania SOL | 21% | Santos 2010 [39], założenie na podstawie Radziszewski 2010 [35] |

Powyższe parametry posłużyły do obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami określonymi w modelu. Na tej podstawie wyznaczono odsetki chorych w poszczególnych stanach dla każdego z 60 cykli modelu, co w konsekwencji umożliwiło korektę naliczanych kosztów o odsetek chorych w poszczególnych stanach.

8.3. Liczba symptomów i jakość życia w analizie

Przyjętą w analizie miarą efektu zdrowotnego jest liczba symptomów, na którą składa się liczba mikcji oraz liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby. Dane te określono na podstawie publikacji Crosby 2011 [14], w której opisano wyniki badania klinicznego VIBRANT. Do obliczenia liczby symptomów na dobę w ramieniu solifenacyny i braku leczenia przyczynowego za pomocą efektu zdrowotnego (zmiany liczby symptomów) konieczne było określenie wartości początkowej. Poniższa tabela przedstawia średnią liczbę symptomów uwzględnioną w modelu dla interwencji SOL oraz dla PLC w momencie włączenia chorych do badania (*baseline*) oraz w chwili zakończenia obserwacji.

Tabela 27.

Liczba symptomów OAB - wartości baseline oraz w chwili zakończenia badania

| Parametr | Baseline | Follow-up | Liczba symptomów |
|---|----------|-----------|------------------|
| Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby SOL | 2,90 | 1,10 | 10,60 |
| Mikcje w ciągu doby SOL | 11,70 | 9,50 | |
| Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby PLC | 2,80 | 1,60 | 12,10 |
| Mikcje w ciągu doby PLC | 11,90 | 10,50 | |

Jakość życia, ze względu na swój interwałowy charakter, nie jest dopasowana do sposobu prezentacji wyniku zdrowotnego (zmienna ciągła). We włączonych do analizy podstawowej badaniach do jakości życia (Hakkaart 2009 [20] oraz Kobelt 1998 [22]) efekt zdrowotny podzielono na przedziały zależne od liczby symptomów (stopnie zaawansowania), a dla każdego przedziału podano średnią wartość jakości życia. Oznacza to, że w danym przedziale występowały pacjenci o różnej jakości życia. Z danych tych wynika, że im wyższy stopień zaawansowania (więcej symptomów), tym niższa jakość życia. Założono więc, że

w samych przedziałach zachodzi analogiczna sytuacja, co pozwala na dopasowanie metodami regresji odpowiedniej krzywej³ i tym sposobem dopasowanie zmiennej jakości życia do sposobu prezentacji wyniku zdrowotnego. W tym celu wyznaczono środki przedziałów i przyporządkowano im podane w badaniu wartości jakości życia, a następnie oszacowano prosty model regresji liniowej.

Środki przedziałów wyznaczono na dwa różne sposoby. Pierwszy zakładał, że średnia liczba symptomów stanowi zmienną ciągłą, drugi zmienną skokową. Lektura publikacji dostarcza informacji, wedle których autorzy badania określali przedziały stosując znak mniejszy lub równy (\leq). Według twórców raportu jest to dowód na to, że autorzy badania traktowali parametr jako zmienną ciągłą (czyli średnia liczba dobowych objawów w okresie mogła przyjąć wartość np. 11,6). Wynik dla alternatywnego wariantu został dodatkowo przedstawiony w analizie wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono wartość jakości życia chorych w badaniu *VIBRANT* w obu porównywanych ramionach w zależności od liczby symptomów w ciągu doby. Wartość jakości życia otrzymano poprzez wykorzystanie skonstruowanego wcześniej modelu prostej regresji liniowej.

Tabela 28.

Jakość życia w ramieniu SOL i PLC w zależności od liczby symptomów OAB w ciągu doby

| Ramię badania | Liczba symptomów w ciągu doby | Jakość życia w modelu |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| Średnia liczba symptomów stanowi zmienną ciągłą | | |
| SOL | 10,60 | 0,723 |
| PLC | 12,10 | 0,700 |
| Średnia liczba symptomów stanowi zmienną skokową | | |
| SOL | 10,60 | 0,716 |
| PLC | 12,10 | 0,693 |

W modelu uwzględniono także obniżkę jakości życia związaną z wystąpieniem powikłań po badaniu urodynamicznym. Dokładniejsze informacje zamieszczono w rozdziale 5.4.2.

³ Zastosowano metodę regresji liniowej. Wartość współczynnika R^2 wyniosła 97,05%.

8.4. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

| Parametr | Wartość | Źródło |
|---|---------|---|
| Analiza podstawowa i dodatkowa (podstawowe wartości parametrów) | | |
| Horyzont czasowy | 5 lata | Założenie na podstawie czasu dyskontynuacji leczenia w modelu (po tym okresie leczeniu podlega pomijalny odsetek chorych) |
| Długość cyklu w modelowaniu | Miesiąc | Założenie |
| Dawka dobową solifenacyny (mg) | 5 mg | ChPL leku Vesicare® [12] |
| Dawka dobową tolterodyny | 4 mg | ChPL leku Urimper® [11] |
| Koszt badania urodynamicznego | 411,75 | Obliczenia własne na podstawie [56] |
| Odsetek chorych, u których terapia SOL i TOL jest skuteczna/bezpieczna | 79% | Santos 2010 [39] |
| Odsetek chorych wznowiających terapię, jeśli była ona skuteczna | 76% | Wlazlak 2013 [48] |
| Odsetek chorych wznowiających terapię po SOL lub TOL | 60% | Kalkulacja w oparciu o Santos 2010 [39] i Wlazlak 2013 [48] |
| Odsetek chorych zaprzestających dalszego leczenia po terapii SOL lub TOL | 19% | Kalkulacja w oparciu o Santos 2010 [39] i Wlazlak 2013 [48] |
| Odsetek chorych stosujących TOL po braku odpowiedzi lub AEs na SOL | 21% | Kalkulacja w oparciu o Santos 2010 [39] i Radziszewski 2010 [35] |
| Liczba miesięcy, po której wznowiana jest terapia SOL | 6 | Wlazlak 2013 [48] |
| Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby w leczeniu solifenacyną | 1,90 | Crosby 2011 [14] |
| Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu w ciągu doby w braku leczenia przyczynowego | 1,20 | Crosby 2011 [14] |
| Średnia zmiana mikcji w ciągu doby w leczeniu solifenacyną | 2,20 | Crosby 2011 [14] |
| Średnia zmiana liczby mikcji w ciągu doby w braku leczenia przyczynowego | 1,40 | Crosby 2011 [14] |
| Wartość użyteczności w leczeniu solifenacyną / tolterodyną | 0,723 | Hakkaart 2009 [8], Kobelt 1998 [12] |

| Parametr | Wartość | Źródło |
|--|--|--|
| Wartość użyteczności w braku leczenia przyczynowego | 0,700 | <i>Hakkaart 2009 [8], Kobelt 1998 [12]</i> |
| Odsetek chorych zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach | 65,0% | <i>Wagg 2012 [46]</i> |
| Odsetek chorych zaprzestających terapii TOL po 12 miesiącach | 71,8% | <i>Wagg 2012 [46]</i> |
| Koszt środków absorpcyjnych (1 sztuka) | 1,49 PLN w perspektywie płatnika, 2,12 PLN w perspektywie wspólnej | <i>Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. [37], dane z aptek</i> |
| Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego | 0,035 | <i>Wytyczne AOTM [1], Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> |
| Stopa dyskonta kosztów | 0,05 | <i>Wytyczne AOTM [1], Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> |

8.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego, jednakże nie odnaleziono publikacji w tym zakresie.

9. Wyniki analizy

9.1. Wyniki analizy podstawowej (SOL vs PLC)

W analizie przeprowadzono porównanie stosowania solifenacyny względem braku leczenia przyczynowego. Z uwagi na wykazanie statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami przeprowadzono analizę metodą kosztów-użyteczności. W przypadku analizy brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość. Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli ujęto również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS i bez RSS.

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 30.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym

| Parametr | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna |
|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Wariant z RSS | | |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| Wariant bez RSS | | |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ |
| Wynik zdrowotny SOL (QALY) | 3,27 | 3,27 |
| Wynik zdrowotny braku leczenia (QALY) | 3,22 | 3,22 |

| Parametr | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY) | 0,05 | 0,05 |
| ICUR (PLN/QALY) | 6 981,28 | 13 817,41 |

Zastosowanie solifenacyny u chorych z pęcherzem nadreaktywnym wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,05 roku życia w pełnym zdrowiu). Koszt zastosowania solifenacyny jest wyższy niż koszt braku leczenia przyczynowego w obu wariantach (z i bez RSS). Terapia solifenacyną oferuje lepszy wynik zdrowotny jak i charakteryzuje się wyższymi kosztami w przyjętym horyzoncie czasowym.



Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

9.2. Wyniki analizy dodatkowej (SOL DO- vs SOL DO+)

Wyniki analizy, w której porównano stosowanie solifenacyny bez konieczności potwierdzenia zespołu pęcherza nadreaktywnego badaniem urodynamicznym ze stosowaniem solifenacyny po uprzednim wykonaniu badania, przedstawiono poniżej. W tabeli podsumowano informacje na temat całkowitych kosztów różniących dla obu opisanych technologii medycznych oraz wskazano wielkość kosztu inkrementalnego, będącego wynikiem analizy minimalizacji kosztów. Wyniki przedstawiono w zależności od przyjętej perspektywy (uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną) oraz wariantu uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS).

Tabela 31.
Wyniki analizy podstawowej (porównanie SOL DO- vs SOL DO+)

| Wariant kosztu | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna |
|----------------------|----------------------------------|---------------------|
| Wariant z RSS | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Wariant kosztu | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna |
|----------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Wariant bez RSS | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt inkrementalny (PLN) | -246,47 | -361,83 |

Zgodnie z informacjami zawartymi w tabeli w obu perspektywach oraz obu wariantach analizy dotyczących uwzględnienia (nie uwzględnienia) instrumentu ryzyka koszty różniące terapii SOL bez wcześniej przeprowadzonego badania urodynamicznego są niższe niż dla terapii zakładającej wcześniejsze przeprowadzenie badania urodynamicznego. Technologia wnioskowana jest tym samym technologią tańszą w przyjętym w analizie horyzoncie czasowym.

9.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów oraz w przypadku analizy dodatkowej konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariacie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 32.

Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego dla porównania SOL vs PLC w wersji z RSS

| Parametr | SOL | | PLC | |
|---|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| QALY | 3,27 | 2,03 3,75 | 3,22 | 2,00 3,70 |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |




| Parametr | SOL | | PLC | |
|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|
| | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) |
|  | |  | |  |
| QALY | 3,27 | 2,03 | 3,22 | 2,00 |
| | | 3,75 | | 3,70 |

Tabela 33.

Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego dla porównania SOL vs PLC w wersji bez RSS















| Parametr | SOL | | PLC | |
|---|---|---|---|---|
| | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | |
|  |  |  |  |  |
| | |  | |  |
| QALY | 3,27 | 2,03 | 3,22 | 2,00 |
| | | 3,75 | | 3,70 |
| Perspektywa wspólna | | | | |
|  |  |  |  |  |
| | |  | |  |
| QALY | 3,27 | 2,03 | 3,22 | 2,00 |
| | | 3,75 | | 3,70 |

Tabela 34.

Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego dla porównania SOL DO- vs SOL DO+ w wersji z RSS















| Parametr | SOL DO+ | | SOL DO- | |
|---|---|---|---|---|
| | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) |
| QALY | 3,27 | 2,03 | 3,27 | 2,03 |
| | | 3,75 | | 3,75 |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | |
|  |  |  |  |  |
| | |  | |  |
| Perspektywa wspólna | | | | |
|  |  |  |  |  |
| | |  | |  |

Tabela 35.

Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego dla porównania SOL DO- vs SOL DO+ w wersji bez RSS

| Parametr | SOL DO+ | | SOL DO- | |
|---|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) | Wynik z analizy podstawowej | Rozrzut (min, max) |
| QALY | 3,27 | 2,03 | 3,27 | 2,03 |
| | | 3,75 | | 3,75 |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| | | █ | | █ |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| | | █ | | █ |

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli. Opisywane zakresy zmienności są właściwe zarówno dla analizy podstawowej (porównanie z nieleczeniem) jak i dla analizy dodatkowej (porównanie z SOL refundowanym po potwierdzeniu OAB wynikiem badania urodynamicznego) z uwagi na fakt, że dla obu tych porównań skonstruowano jeden model, który posiada te same parametry o tych samych wartościach.

Tabela 36.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|--|---|--|---------------------------------|---|--|
| | | alter | 5% dla kosztów i wyników | | |
| Stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych | Odpowiednio 5% i 3,5% | alter | 5% dla kosztów i wyników | Wytoczne AOTMiT | Wytoczne AOTMiT [1] |
| Stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych | | alter | 0% dla kosztów i wyników | | |
| Stopa dyskonta 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych | | alter | 5% dla kosztów i 0% dla wyników | | |
| Horyzont czasowy analizy ekonomicznej (w latach) | 5,00 | min | 3,00 | Wartości alternatywne | Założenie na podstawie odsetków pacjentów kontynuujących leczenie z publikacji <i>Wagg 2012</i> [46] |
| | | max | 6,00 | | |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach | 0,10 | min | 0,06 | Wartości skrajne | Założenie |
| | | max | 1,60 | | |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii TOL po 12 miesiącach | 0,12 | min | 0,06 | Wartości skrajne | Założenie |
| | | max | 1,60 | | |
| Odsetek chorych, u których terapia SOL, TOL jest skuteczna/bezpieczna | 0,79 | min | 0,74 | Odsetek usatysfakcjonowany ze skuteczności i bezpieczeństwa terapii w momencie zakończenia; odsetek odnoszący korzyści z terapii (w ocenie QoL) | <i>Santos 2010</i> [39] |
| | | max | 0,84 | | |
| Odsetek chorych wznowiających terapię jeśli była skuteczna | 0,76 | min | 0,54 | Minimum - wartość nie uwzględnia cenzorowania chorych, maksimum – wartość skrajna | Obliczenia własne na podstawie <i>Wlazlak 2013</i> [48] |
| | | max | 1,00 | | |
| Czas, po jakim średnio następuje wznowienie terapii SOL (w miesiącach) | 6,00 | min | 3,00 | Kontrola stanu pacjenta co 3 miesiące (informacje zawarto w protokole badania) | <i>Wlazlak 2013</i> [48] |
| | | max | 9,00 | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|--|--|--|--|--|--|
| Koszt badania urodynamicznego | 411,75 | min | 310,50 | Koszt badania bez profilometrii cewkowej i elektromiografii; koszt badań z profilometrią cewkową lub elektromiografią lub testem ciśnieniowo-przepływowym | Zarządzenie MZ nr 79/2014/DSOZ [56] |
| | | max | 445,50 | | |
| Miesięczny koszt stosowania środków absorpcyjnych | Tabela 20. | min | Tabela 55. | Zmienność kosztu oszacowano na przy uwzględnieniu możliwego zakresu zmienności cen pieluchomajtek ze względu na ich chłonność i rozmiar. | Strona internetowa doz.pl [16] |
| | | max | Tabela 55. | | |
| Odsetek chorych nieleczonych z badaniem urodynamicznym | 49% | min | 0% | Warianty skrajne | Założenie |
| | | max | 100% | | |
| Sposób kalkulowania użyteczności | Średnia liczba symptomów jako zmienna ciągła | alter | Średnia liczba symptomów jako zmienna skokowa | Alternatywny sposób interpretacji parametru | Założenie |
| Koszt leczenia ZUM po badaniu urodynamicznym | Koszt NFZ 51,19 PLN; koszt w perspektywie wspólnej 58,71 PLN | alter | Koszt NFZ 20,38 PLN; koszt w perspektywie wspólnej 25,71 PLN | W analizie podstawowej uwzględniono jedynie leki I linii. W analizie wrażliwości uwzględniono koszt z uwzględnieniem leków kolejnego wyboru. | Zakażenia układu moczowego [17], Praktyka lekarska zeszyty specjalistyczne nr 72 (9/2012) [55] |
| Dawki preparatów uwzględnione w analizie | SOL 5 mg, TOL 4 mg | alter | SOL 6,04 mg, TOL 3,79 mg | Zgodnie z ChPL obu leków w określonych przypadkach możliwe jest stosowanie alternatywnych dawek leków. Dla SOL alternatywną dawkę określono w oparciu o dane przedstawione w publikacji <i>Wagg 2012</i> gdzie spośród aż 1 590 chorych 332 (20,88%) stosowało dawkę 10 mg (pozostali stosowali SOL w dawce 5 mg). Dla TOL odsetek chorych stosujących dawkę alternatywną równą 2 mg określono w oparciu o odsetek chorych z przeciwwskazaniami do dawki 4 mg (ciężkie zaburzenia nerek – 1%, zaburzenia czynności | ChPL Vesicare, ChPL Urimper [12, 11], <i>Wagg 2012</i> [46], <i>Opracowania Medycyny Praktycznej</i> [25], <i>NICE clinical guideline 157</i> [29] |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|---|---|--|-----|--|--|
| | | | | wątroby 9,55%). | |
| | | | | | |
| Uwzględnienie wznowienia leczenia SOL/TOL | TAK | alter | NIE | Wartość alternatywna | Założenie autorów modelu celem pokazanie bezpośredniego porównania technologii medycznych bez dodatkowego wpływu pełnej ścieżki refundacyjnej, która zależy od bieżących rozwiązań prawno-refundacyjnych |

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 37.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL vs. PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

| Kategoria | Parametr | Wartość bazowa | | Zmiana +10% | | Zmiana -10% | | Wpływ na wynik |
|-------------|-------------|----------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|----------------|
| | | Wartość | Wpływ | Wartość | Wpływ | Wartość | Wpływ | |
| Kategoria 1 | Parametr 1 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |
| | Parametr 2 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |
| | Parametr 3 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |
| Kategoria 2 | Parametr 4 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |
| | Parametr 5 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |
| | Parametr 6 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |
| | Parametr 7 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |
| | Parametr 8 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |
| | Parametr 9 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |
| | Parametr 10 | 100 | 100 | 110 | 100 | 90 | 100 | 100 |

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

*oznacza wariant analizy opisany w tabeli (Tabela 36.)

Tabela 38.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL vs. PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY | | ICUR |
|---|---|--|---|-----------------------|-----|------|------|------------|
| | | | | SOL | PLC | SOL | PLC | SOL vs PLC |
| <i>Wartość z analizy podstawowej</i> | <i>n/d</i> | <i>n/d</i> | <i>n/d</i> | | | 3,27 | 3,22 | 6 981,28 |
| Stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | alter | 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych | | | 3,15 | 3,10 | 7 176,84 |
| Stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | alter | 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych | | | 3,55 | 3,50 | 7 421,37 |
| Stopa dyskonta 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | alter | 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych | | | 3,55 | 3,50 | 6 533,46 |
| Horyzont czasowy analizy ekonomicznej (w latach) | 5,00 | min | 3,00 | | | 2,03 | 2,00 | 6 189,71 |
| Horyzont czasowy analizy ekonomicznej (w latach) | 5,00 | max | 6,00 | | | 3,75 | 3,70 | 7 112,30 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach | 0,10 | min | 0,06 | | | 3,28 | 3,22 | 7 454,33 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach | 0,10 | max | 1,60 | | | 3,24 | 3,22 | 2 714,91 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii TOL po 12 miesiącach | 0,12 | min | 0,06 | | | 3,27 | 3,22 | 7 111,70 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii TOL po 12 miesiącach | 0,12 | max | 1,60 | | | 3,26 | 3,22 | 6 593,59 |
| Odsetek chorych, u których terapia SOL, TOL jest skuteczna/bezpieczna | 0,79 | min | 0,74 | | | 3,27 | 3,22 | 7 395,62 |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY | | ICUR |
|---|---|--|--------|-----------------------|----------|--------|--------|------------|
| | | | | SOL | PLC | SOL | PLC | SOL vs PLC |
| Odsetek chorych, u których terapia SOL, TOL jest skuteczna/bezpieczna | 0,79 | max | 0,84 | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 6 566,07 |
| Odsetek chorych wznowiających terapię jeśli była skuteczna | 0,76 | min | 0,54 | ████████ | ████████ | 3,26 | 3,22 | 6 284,33 |
| Odsetek chorych wznowiających terapię jeśli była skuteczna | 0,76 | max | 1,00 | ████████ | ████████ | 3,28 | 3,22 | 7 613,07 |
| Czas po jakim średnio następuje wznowienie terapii SOL (mcy) | 6,00 | min | 3,00 | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 7 153,64 |
| Czas po jakim średnio następuje wznowienie terapii SOL (mcy) | 6,00 | max | 9,00 | ████████ | ████████ | 3,26 | 3,22 | 6 816,46 |
| Koszt badania urodynamicznego | 411,75 | min | 310,50 | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 7 568,60 |
| Koszt badania urodynamicznego | 411,75 | max | 445,50 | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 6 785,51 |
| Koszt leczenia ZUM po badaniu urodynamicznym | 1,00* | min | 2,00* | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 6 017,49 |
| Dawki preparatów uwzględniane w analizie | 1,00* | max | 3,00* | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 13 641,80 |
| odsetek chorych nieleczonych z badaniem urodynamicznym | 3,00* | min | 2,00* | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 11 671,62 |
| odsetek chorych nieleczonych z badaniem urodynamicznym | 3,00* | max | 1,00* | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 2 463,55 |
| sposób kalkulowania użyteczności | 1,00* | alter | 2,00* | ████████ | ████████ | 3,24 | 3,18 | 6 831,37 |
| Koszt leczenia ZUM po badaniu urodynamicznym | 2,00* | alter | 1,00* | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 7 016,13 |
| Dawki preparatów uwzględniane w analizie | 1,00* | alter | 2,00* | ████████ | ████████ | 3,27 | 3,22 | 9 522,33 |
| | ██████ | ██████ | ██████ | ████████ | ████████ | ██████ | ██████ | ████████ |
| Uwzględnienie wznowienia leczenia SOL/TOL | TAK | alter | NIE | ████████ | ████████ | 3,24 | 3,22 | 4 058,77 |

*oznacza wariant analizy opisany w tabeli (Tabela 36.)

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

*oznacza wariant analizy opisany w tabeli (Tabela 36.)

Tabela 40.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL vs. PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY | | ICUR |
|---|---|--|---|-----------------------|-----|------|------|------------|
| | | | | SOL | PLC | SOL | PLC | SOL vs PLC |
| <i>Wartość z analizy podstawowej</i> | <i>n/d</i> | <i>n/d</i> | <i>n/d</i> | ■ | ■ | 3,27 | 3,22 | 13 817,41 |
| Stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | alter | 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych | ■ | ■ | 3,15 | 3,10 | 14 204,46 |
| Stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | alter | 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych | ■ | ■ | 3,55 | 3,50 | 14 356,94 |
| Stopa dyskonta 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | alter | 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych | ■ | ■ | 3,55 | 3,50 | 12 931,09 |
| Horyzont czasowy analizy ekonomicznej (w latach) | 5,00 | min | 3,00 | ■ | ■ | 2,03 | 2,00 | 13 588,46 |
| Horyzont czasowy analizy ekonomicznej (w latach) | 5,00 | max | 6,00 | ■ | ■ | 3,75 | 3,70 | 13 781,73 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach | 0,10 | min | 0,06 | ■ | ■ | 3,28 | 3,22 | 14 980,70 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach | 0,10 | max | 1,60 | ■ | ■ | 3,24 | 3,22 | 3 707,36 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii TOL po 12 miesiącach | 0,12 | min | 0,06 | ■ | ■ | 3,27 | 3,22 | 13 286,02 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających terapii TOL po 12 miesiącach | 0,12 | max | 1,60 | ■ | ■ | 3,26 | 3,22 | 15 342,06 |
| Odsetek chorych, u których terapia SOL, TOL jest skuteczna/bezpieczna | 0,79 | min | 0,74 | ■ | ■ | 3,27 | 3,22 | 13 867,01 |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY | | ICUR |
|---|---|--|--------|-----------------------|--------|--------|--------|------------|
| | | | | SOL | PLC | SOL | PLC | SOL vs PLC |
| Odsetek chorych, u których terapia SOL, TOL jest skuteczna/bezpieczna | 0,79 | max | 0,84 | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 13 829,48 |
| Odsetek chorych wznowiających terapię jeśli była skuteczna | 0,76 | min | 0,54 | ██████ | ██████ | 3,26 | 3,22 | 13 396,54 |
| Odsetek chorych wznowiających terapię jeśli była skuteczna | 0,76 | max | 1,00 | ██████ | ██████ | 3,28 | 3,22 | 14 146,07 |
| Czas po jakim średnio następuje wznowienie terapii SOL (mcy) | 6,00 | min | 3,00 | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 13 847,60 |
| Czas po jakim średnio następuje wznowienie terapii SOL (mcy) | 6,00 | max | 9,00 | ██████ | ██████ | 3,26 | 3,22 | 13 762,86 |
| Koszt badania urodynamicznego | 411,75 | min | 310,50 | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 14 404,72 |
| Koszt badania urodynamicznego | 411,75 | max | 445,50 | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 13 621,63 |
| Koszt leczenia ZUM po badaniu urodynamicznym | 1,00* | min | 2,00* | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 19 175,45 |
| Dawki preparatów uwzględniane w analizie | 1,00* | max | 3,00* | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 7 640,64 |
| odsetek chorych nieleczonych z badaniem urodynamicznym | 3,00* | min | 2,00* | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 18 545,51 |
| odsetek chorych nieleczonych z badaniem urodynamicznym | 3,00* | max | 1,00* | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 9 263,30 |
| sposób kalkulowania użyteczności | 1,00* | alter | 2,00* | ██████ | ██████ | 3,24 | 3,18 | 13 520,71 |
| Koszt leczenia ZUM po badaniu urodynamicznym | 2,00* | alter | 1,00* | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 13 854,73 |
| Dawki preparatów uwzględniane w analizie | 1,00* | alter | 2,00* | ██████ | ██████ | 3,27 | 3,22 | 19 359,89 |
| ████████████████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Uwzględnienie wznowienia leczenia SOL/TOL | TAK | alter | NIE | ██████ | ██████ | 3,24 | 3,22 | 11 801,58 |

*oznacza wariant analizy opisany w tabeli (Tabela 36.)

Tabela 41.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL DO- vs. SOL DO+ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

| | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

*oznacza wariant analizy opisany w tabeli (Tabela 36.)

Tabela 43.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL DO- vs. SOL DO+ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej

| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

*oznacza wariant analizy opisany w tabeli (Tabela 36.)

Tabela 44.

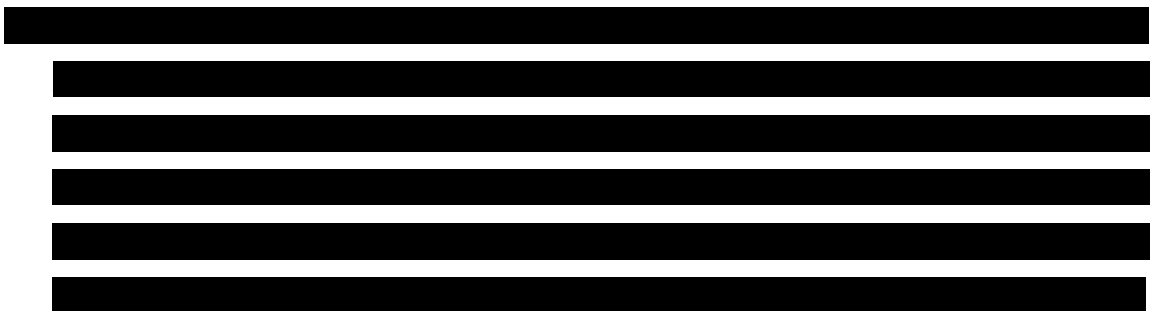
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL DO- vs. SOL DO+ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

| Wariant analizy | Wzrost | Ciężar ciała | Ciężar pęcherza | | Wiek |
|-----------------|--------|--------------|-----------------|------------|------|
| | | | Minimalny | Maksymalny | |
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |
| 7 | | | | | |
| 8 | | | | | |
| 9 | | | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | | | | | |
| 12 | | | | | |
| 13 | | | | | |
| 14 | | | | | |
| 15 | | | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | | | | | |
| 18 | | | | | |
| 19 | | | | | |
| 20 | | | | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | | | | | |
| 23 | | | | | |
| 24 | | | | | |
| 25 | | | | | |
| 26 | | | | | |
| 27 | | | | | |
| 28 | | | | | |
| 29 | | | | | |
| 30 | | | | | |
| 31 | | | | | |
| 32 | | | | | |
| 33 | | | | | |
| 34 | | | | | |
| 35 | | | | | |
| 36 | | | | | |
| 37 | | | | | |
| 38 | | | | | |
| 39 | | | | | |
| 40 | | | | | |
| 41 | | | | | |
| 42 | | | | | |
| 43 | | | | | |
| 44 | | | | | |
| 45 | | | | | |
| 46 | | | | | |
| 47 | | | | | |
| 48 | | | | | |
| 49 | | | | | |
| 50 | | | | | |
| 51 | | | | | |
| 52 | | | | | |
| 53 | | | | | |
| 54 | | | | | |
| 55 | | | | | |
| 56 | | | | | |
| 57 | | | | | |
| 58 | | | | | |
| 59 | | | | | |
| 60 | | | | | |
| 61 | | | | | |
| 62 | | | | | |
| 63 | | | | | |
| 64 | | | | | |
| 65 | | | | | |
| 66 | | | | | |
| 67 | | | | | |
| 68 | | | | | |
| 69 | | | | | |
| 70 | | | | | |
| 71 | | | | | |
| 72 | | | | | |
| 73 | | | | | |
| 74 | | | | | |
| 75 | | | | | |
| 76 | | | | | |
| 77 | | | | | |
| 78 | | | | | |
| 79 | | | | | |
| 80 | | | | | |
| 81 | | | | | |
| 82 | | | | | |
| 83 | | | | | |
| 84 | | | | | |
| 85 | | | | | |
| 86 | | | | | |
| 87 | | | | | |
| 88 | | | | | |
| 89 | | | | | |
| 90 | | | | | |
| 91 | | | | | |
| 92 | | | | | |
| 93 | | | | | |
| 94 | | | | | |
| 95 | | | | | |
| 96 | | | | | |
| 97 | | | | | |
| 98 | | | | | |
| 99 | | | | | |
| 100 | | | | | |

*oznacza wariant analizy opisany w tabeli (Tabela 36.)

W przypadku analizy podstawowej parametrami, które charakteryzują się największym wpływem i stopniem niepewności są⁴:

- ⊕ Horyzont czasowy analizy ekonomicznej (spadek wartości współczynnika ICUR o 13% i wzrost o 2% odpowiednio dla wartości minimalnej i maksymalnej);
- ⊕ Odsetek pacjentów zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach (użycie wartości minimalnej powoduje wzrost współczynnika ICUR o 7%; użycie wartości maksymalnej powoduje spadek współczynnika ICUR o 61%);
- ⊕ Odsetek chorych, wznawiających terapię SOL/TOL, jeżeli jest skuteczna/bezpieczna (użycie wartości minimalnej skutkuje spadkiem wartości współczynnika ICUR o 11%, użycie wartości maksymalnej powoduje wzrost wartości współczynnika ICUR o 10%);
- ⊕ Miesięczny koszt stosowania środków absorpcyjnych (minimalna kalkulacja kosztu skutkuje spadkiem wartości współczynnika ICUR o 15%, maksymalna kalkulacja wzrostem wartości ICUR o 106%);
- ⊕ Odsetek chorych nieleczonych, u których wykonuje się badanie urodynamiczne (minimalna wartość tego odsetka przekłada się na wzrost wartości ICUR o 74%, maksymalna na spadek wartości ICUR o 72%);
- ⊕ Wielkość dawek preparatów uwzględnionych w analizie (uwzględnienie możliwości podawania dawek alternatywnych dla poszczególnych preparatów skutkuje wzrostem ICUR o 38%);



- ⊕ Założenie o braku wznowienia leczenia odpowiednim lekiem antycholinergicznym (zmiana scenariusza na wariant bez wznowienie leczenia skutkuje spadkiem wartości współczynnika ICUR o 47%).

⁴ Wartości procentowe przedstawiono dla perspektywy płatnika publicznego, interpretacja w przypadku perspektywy wspólnej jest analogiczna

W przypadku wszystkich pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na zmianę wyników analizy (a więc na wielkość kosztów inkrementalnych) w perspektywie płatnika publicznego (interpretacja w perspektywie wspólnej pozostaje analogiczna) i wersjach (z RSS i bez RSS) **w przypadku analizy dodatkowej** mają następujące parametry (zmiana co najmniej o 10% w stosunku do wartości wyjściowej):

- ⊗ Odsetek pacjentów zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach (użycie wartości minimalnej powoduje spadek oszczędności płatnika publicznego o 6%; użycie wartości maksymalnej powoduje wzrost oszczędności o 20%);
- ⊗ Odsetek chorych, wznawiających terapię SOL/TOL, jeżeli jest skuteczna/bezpieczna (użycie wartości minimalnej skutkuje wzrostem oszczędności o 7%, użycie wartości maksymalnej powoduje spadek wartości oszczędności o 11%);
- ⊗ Koszt badania urodynamicznego – wprowadzenie minimalnej wartości parametru powoduje spadek wartości oszczędności o blisko 28%, wprowadzenie maksymalnej wartość wzrost oszczędności o 9%;



- ⊗ Założenie o braku wznowienia leczenia odpowiednim lekiem antycholinergicznym (zmiana scenariusza na wariant bez wznowienie leczenia skutkuje wzrostem oszczędności o 17%).

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [38] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku

zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [42]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [43]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012* [31] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**. W związku z wykonywaną aktualizacją dokumentu przedstawiono dodatkowo oszacowania dla nowego progu opłacalności, obowiązującego od 31 października 2015 roku na poziomie 125 955 PLN [3].

Wyniki analizy podstawowej dla porównania SOL z nieleczeniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Oszacowanie cen progowych w analizie podstawowej (PLN)

[Redacted content]

[Redacted text block consisting of five horizontal black bars]

Tabela 46.
Wyniki analizy progowej zgodnej z art. 13 Ustawy refundacyjnej

| Perspektywa wspólna z RSS | |
|--|----------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| Perspektywa wspólna bez RSS | |
| | |
| | |
| Wynik zdrowotny terapii SOL bez badania (QALY) | 3,27 |
| Wynik zdrowotny terapii SOL z badaniem (QALY) | 3,27 |
| CUR (PLN/QALY) SOL bez badania | 1 976,10 |
| CUR (PLN/QALY) SOL z badaniem | 2 086,93 |
| | |
| | |
| Perspektywa płatnika publicznego z RSS | |
| | |
| | |
| Wynik zdrowotny terapii SOL bez badania (QALY) | 3,27 |
| Wynik zdrowotny terapii SOL z badaniem (QALY) | 3,27 |
| CUR (PLN/QALY) SOL bez badania | 1 199,36 |
| CUR (PLN/QALY) SOL z badaniem | 1 285,44 |
| | |
| | |
| Perspektywa płatnika publicznego bez RSS | |
| | |
| | |
| Wynik zdrowotny terapii SOL bez badania (QALY) | 3,27 |
| Wynik zdrowotny terapii SOL z badaniem (QALY) | 3,27 |
| CUR (PLN/QALY) SOL bez badania | 1 209,95 |
| CUR (PLN/QALY) SOL z badaniem | 1 285,44 |
| | |
| | |

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej⁵ dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności (w tym dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości) w przypadku porównania solifenacyny z brakiem leczenia przyczynowego.

⁵ Wyniki adekwatne dla progu opłacalności obowiązującego na dzień złożenia wniosku (119 577 PLN)

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

Tabela 47.
Wyniki analizy progowej dla porównania SOL z brakiem leczenia przyczynowego dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości (PLN)

| Wariant | Wariant 1 | Wariant 2 | | Wariant 3 | | Wariant 4 | |
|------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Wariant 2.1 | Wariant 2.2 | Wariant 3.1 | Wariant 3.2 | Wariant 4.1 | Wariant 4.2 |
| Wariant 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 9 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 11 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 12 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 13 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 14 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 15 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 16 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 17 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 18 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 19 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Wariant 20 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

12. Ograniczenia i założenia

Skuteczność solifenacyny u chorych OAB DO (+) w porównaniu z chorymi OAB DO (-) została oceniona na podstawie zestawienia wyników zaprezentowanych w eksperymentalnym badaniu jednoramiennym *Tanaka 2010*. Na podstawie tych danych można wnioskować, że solifenacyna jest lekiem skutecznym u chorych na OAB zarówno ze stwierdzoną obecnością DO, jak i bez obecności DO w badaniach urodynamicznych. Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest fakt wnioskowania o profilu skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie zestawienia wyników zaprezentowanych w badaniu *Tanaka 2010*. Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań, w których w sposób bezpośredni zaprezentowano wyniki porównania SOL stosowanej u chorych z DO i bez DO.

Odsetki dyskontynuacji leczenia dla chorych leczonych SOL i TOL określono na podstawie odnalezionej w niesystematycznym przeglądzie badań publikacji *Wagg 2012* [46], w której przedstawiono odsetki dyskontynuacji terapii po 12 miesiącach (odpowiednio 65,00% oraz 71,80%). Zakładając stałe prawdopodobieństwo⁶ dyskontynuacji w każdym miesiącu wyznaczono krzywą dyskontynuacji, co pozwoliło określić prawdopodobieństwo, z jakim w każdym cyklu pacjenci będą przechodzić z ramienia solifenacyny do braku leczenia. Na podstawie przyjętych założeń obliczono, że w 60 miesiącu od momentu rozpoczęcia terapii wszyscy chorzy zaprzestaną leczenia SOL, a już po 42 miesiącach prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia wyniesie mniej niż 1%. Z tego względu w analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, uznano tym samym za niezasadne przyjmowanie horyzontu dożywotniego. Krzywa dyskontynuacji leczenia SOL i TOL nie jest krzywą empiryczną, lecz otrzymano ją w procesie modelowania z wykorzystaniem rozkładu wykładniczego. W związku z powyższym w modelu nie uwzględniano dożywotniego horyzontu czasowego.

Jakości życia zależna od liczby symptomów uwzględniona w analizie dodatkowej ze względu na swój interwałowy charakter nie jest dopasowana do sposobu prezentacji wyniku zdrowotnego (zmienna ciągła). We włączonych do analizy badaniach do jakości życia (*Hakkaart 2009* [20] oraz *Kobelt 1998* [22]) efekt zdrowotny podzielono na przedziały zależne od liczby symptomów (stopnia zaawansowania), a dla każdego przedziału podano średnią wartość jakości życia. Oznacza to, że w danym przedziale występowały pacjenci o różnej

⁶ Korzystając z wartości 0,684 dla 12 miesiąca i założenia o stałym prawdopodobieństwie dyskontynuacji do danych dopasowano rozkład wykładniczy odnaleziony za pomocą dodatku Solver.

jakości życia. Z danych tych wynika, że im wyższy stopień zaawansowania (więcej symptomów), tym niższa jakość życia. Założono więc, że w samych przedziałach zachodzi analogiczna sytuacja, co pozwala na dopasowanie metodami regresji odpowiedniej krzywej⁷ i tym sposobem dopasowanie zmiennej jakości życia do sposobu prezentacji wyniku zdrowotnego.

Dodatkowo założono, że prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia solifenacyną jest stałe w czasie, to znaczy w każdym cyklu modelu pacjent ma takie samo prawdopodobieństwo przerwania terapii. Nie ma to istotnego wpływu na wynik opłacalności analizy podstawowej, ponieważ założenie to w identycznym stopniu dotyczy porównywanych interwencji.

13. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie nie odnaleziono publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy. Podkreślić należy, iż szukano analiz ekonomicznych dla stosowania solifenacyny uwarunkowanego potwierdzeniem OAB badaniem urodynamicznym.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują (porównanie SOL vs PLC), że parametrami mającymi największy wpływ na wartość współczynnika ICUR są: horyzont czasowy, odsetek chorych zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach, odsetek chorych wznawiający terapię jeżeli była skuteczna, miesięczny koszt stosowania środków absorpcyjnych, odsetek chorych nieleczonych, u których wykonuje się badanie urodynamiczne, oraz wielkość dawek preparatów uwzględnionych w analizie. Scenariusze analizy, które mają największy wpływ na wartość współczynnika ICUR obejmują: założenie o braku wznowienia leczenia odpowiednim lekiem antycholinergicznym [REDACTED]. Wynik porównania cechuje się małą wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

⁷ Zastosowano metodę regresji liniowej. Wartość współczynnika R^2 wyniosła 97,05%.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki w analizie dodatkowej (SOL DO- vs SOL DO+) ma odsetek chorych zaprzestających terapii SOL po 12 miesiącach, odsetek chorych wznowiający terapię jeżeli była skuteczna oraz koszt badania urodynamicznego. Scenariusze analizy, które mają największy wpływ na wynik analizy obejmują: założenie o braku wznowienia leczenia odpowiednim lekiem antycholinergicznym oraz założenie o braku wpływu decyzji refundacyjnej na zmianę podstawy limitu w grupie refundacyjnej.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie podstawowej wykazano, że zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej stosowanie solifenacyny zamiast braku leczenia przyczynowego jest efektywne kosztowo oraz sytuacja ta nie zmienia się w żadnym z wariantów analizy wrażliwości (ICUR poniżej progu opłacalności). Ponadto Zamawiający proponuje umowę podziału ryzyka, w ramach której

W przeprowadzonej analizie dodatkowej, w której porównano SOL stosowaną bez uprzednio wykonanego badania urodynamicznego ze stosowaniem SOL uwarunkowanym dodatnim wynikiem badania urodynamicznego, wykazano, że terapia wnioskowana jest terapią tańszą niezależnie od przyjętej perspektywy i wariantu wyboru RSS.

Finansowanie solifenacyny u chorych z pęcherzem nadreaktywnym ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych za odpłatnością w wysokości 30% w stosunku do limitu finansowania (bez względu na fakt wcześniejszego przeprowadzenia badania urodynamicznego) pozwoli zagwarantować szerszy dostęp chorym do leku i pozwoli na uniknięcie dyskomfortu oraz bólu, którego chorzy często doświadczają podczas opisywanego badania. Brak potrzeby wykonania badania urodynamicznego (niezalecanego u chorych na OAB przed rozpoczęciem terapii lekami antymuskarynowymi) generuje oszczędności dla płatnika, dzięki czemu zmniejsza się łączny koszt terapii chorego.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z pęcherzem nadreaktywnym;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 48.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| #1 | "quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QoL OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index" | 118 574 |
| #2 | "micturition" OR "incontinence" | 51 873 |
| #3 | OAB OR "overactive bladder" | 4 028 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 217 |

Data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tych baz zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 49.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień CEAR |
|----|--------------------|---------------------|
| 1 | Overactive bladder | 14 |

Data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

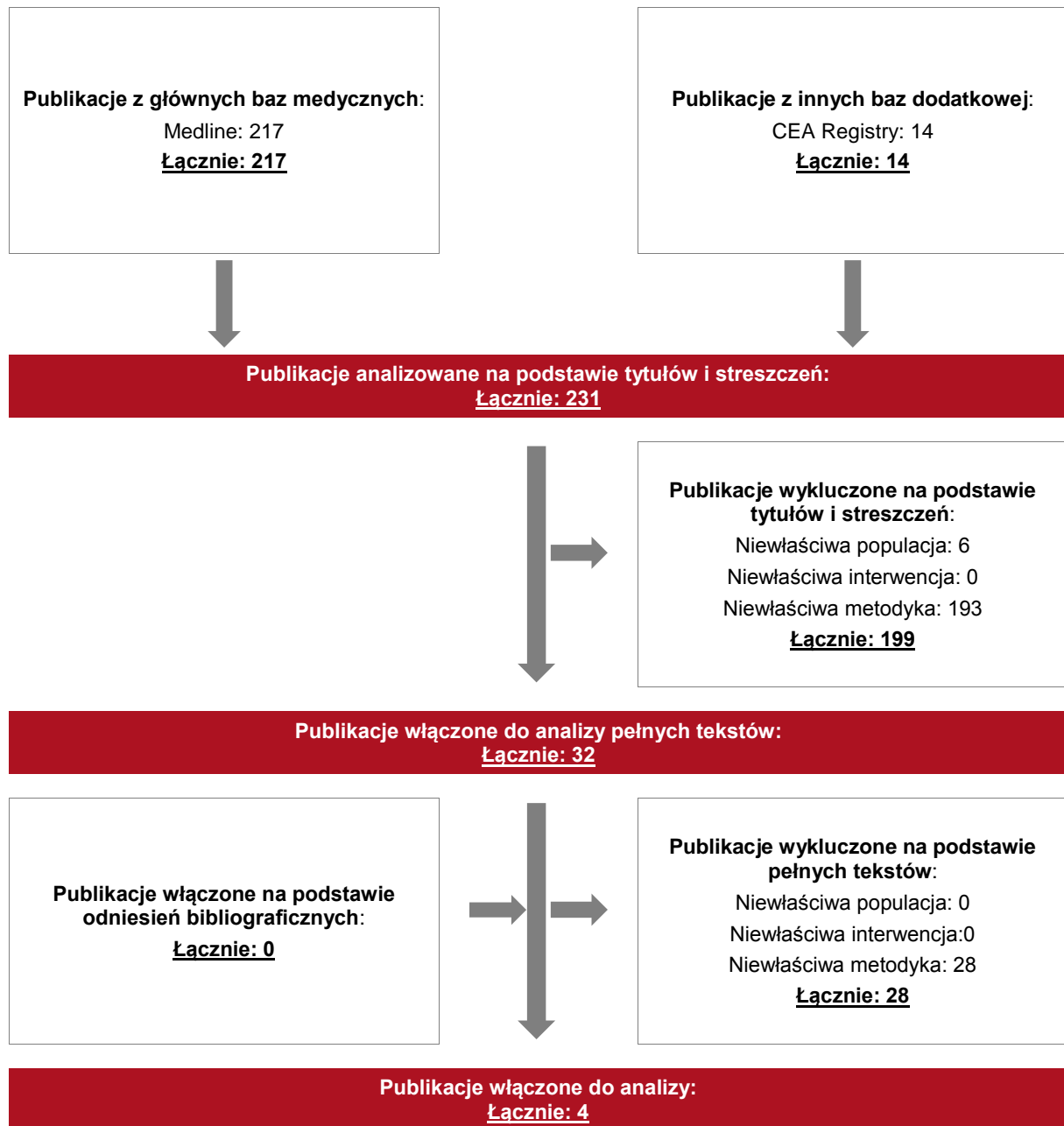
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline oraz bazie dodatkowej (CEAR) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia. Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [34]

15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 231 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 217 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 14 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 32 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Desroziere 2013* [15], *Hakkaart 2009* [20] oraz *Kobelt 1998* [22], *Lee 2015* [24].

Opis publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdziale 5.4.1.

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **interwencja:** solifenacyna;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 50.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| #1 | ("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*) | 848 876 |
| #2 | solifenacin OR ""solifenacin succinate"" OR ""solifenacin-succinate"" OR solifenacinsuccinate OR Vesicare OR Vesikur | 427 |
| #3 | #1 AND #2 | 36 |

Data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 51.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień CEAR |
|----|-------------|---------------------|
| 1 | Solifenacin | 7 |

Data ostatniego wyszukiwania: 12.05.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w zależności od wyniku badania urodynamicznego.

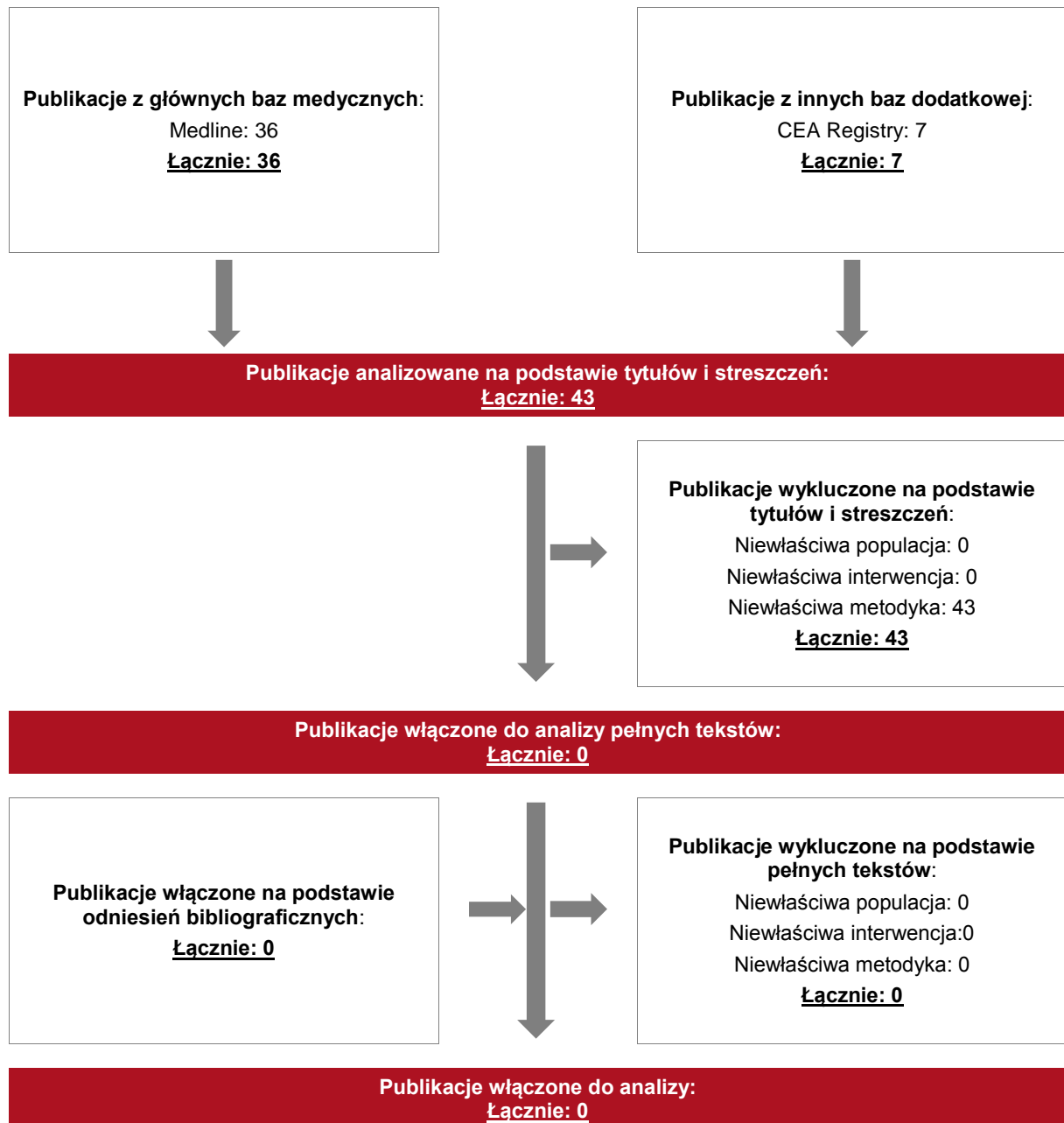
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [34]

15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 36 publikacji w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline. W bazie CEAR odnaleziono natomiast 7 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych dla solifenacyny w porównaniu technologii z uprzednio wykonanym badaniem urodynamicznym oraz bez wcześniejszej diagnostyki z wykorzystaniem wspomnianego badania.

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 52.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|------|---|----------------------------------|
| 1. | Analiza podstawowa analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 1. - rozdział 9. |
| 2. | Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 10. |
| 3. | Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej: | n/d |
| 3.1. | w populacji wskazanej we wniosku | TAK, rozdział 15.1. |
| 3.2. | w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane) | TAK, rozdział 15.1. |
| 4. | Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii | TAK, rozdział 9.1, rozdział 9.2. |
| 5. | Oszacowanie kosztu uzyskania | n/d |
| 5.1. | dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | TAK, rozdział 9.2 |

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|--|-------------------------------------|
| 5.2. | <p>dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią</p> <p>(w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)</p> | n/d |
| 6. | <p>Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności</p> | TAK, rozdział 11. |
| 7. | <p>Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej</p> <p>(w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)</p> | n/d |
| 7.1. | <p>Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero</p> | n/d |
| 8. | <p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>, analiza ekonomiczna zawiera:</p> | n/d |
| 8.1. | <p>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</p> | n/d |
| 8.2. | <p>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;</p> | n/d |
| 8.3. | <p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p> | n/d |
| 9. | <p>Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji</p> | TAK, rozdział 8.4 |
| 10. | <p>Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji</p> | TAK, rozdział 8.4, rozdział 12. |
| 11. | <p>Dokument elektroniczny umożliwiający:</p> | n/d |
| 11.1. | <p>powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.</p> | TAK |
| 11.2. | <p>przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii</p> | TAK |
| 12. | <p>Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby</p> | TAK, rozdział 5.4.1, rozdział 15.1. |
| 13. | <p>Analiza wrażliwości zawiera:</p> | n/d |

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|--|---------------------------------|
| 13.1. | określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8. | TAK, rozdział 10. |
| 13.2. | uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności | TAK, rozdział 10. |
| 13.3. | oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | TAK, rozdział 10., rozdział 11. |
| 14. | Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | n/d |
| 14.1. | z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | TAK |
| 14.2. | z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych świadczeniobiorcy | TAK |
| 15. | Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego schematu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują schematy dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego schematu dzielenia ryzyka | TAK |
| 16. | Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy | TAK |
| 17. | Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok) | TAK |
| 18. | Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | TAK |

15.4. Kalkulacje kosztów jednostkowych środków absorpcyjnych

| Rozmiar | Chłonność standardowa | Chłonność podwyższona | Chłonność podwyższona | Chłonność standardowa | Chłonność podwyższona |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Liczba sztuk w opakowaniu | 10 | 10 | 10 | 30 | 30 |
| XS | 14,23 | | | | |
| S | 15,92 | 17,99 | | 46,03 | |
| M | 18,08 | 20,39 | 22,31 | 50,91 | 57,33 |
| L | 23,49 | 23,67 | 26,2 | 61,74 | 66,36 |
| XL | 24,2 | 26,64 | 29,3 | 65,63 | 74,86 |
| Cena za sztukę | | | | | |
| XS | 1,42 | | | | |
| S | 1,59 | 1,80 | | 1,53 | |
| M | 1,81 | 2,04 | 2,23 | 1,70 | 1,91 |
| L | 2,35 | 2,37 | 2,62 | 2,06 | 2,21 |
| XL | 2,42 | 2,66 | 2,93 | 2,19 | 2,50 |

15.5. Ceny preparatów zawierających tolterodynę

Ceny zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ (obecna sytuacja refundacyjna dla SOL)

Tabela 53.

Charakterystyka cenowa leków refundowanych zawierających tolterodynę przy obowiązującej podstawie limitu

| Nazwa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Cena detaliczna | Limit finansowania | Dopłata pacjenta | Koszt płatnika |
|-----------------|----------------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|----------------|
| Defur, 4 mg | 28 szt. | 28,08 | 29,48 | 36,4 | 36,4 | 10,92 | 25,48 |
| Titlodine, 2 mg | 28 kaps. | 12,96 | 13,61 | 18,06 | 18,06 | 5,42 | 12,64 |
| Titlodine, 4 mg | 28 kaps. | 27 | 28,35 | 35,27 | 35,27 | 10,58 | 24,69 |
| Tolzurin, 2 mg | 28 kaps. | 13,07 | 13,72 | 18,17 | 18,17 | 5,45 | 12,72 |
| Tolzurin, 4 mg | 28 kaps. | 27 | 28,35 | 35,27 | 35,27 | 10,58 | 24,69 |
| Urimper, 2 mg | 60 szt. | 30,95 | 32,5 | 39,74 | 39 | 12,44 | 27,3 |
| Urimper, 4 mg | 30 szt. | 30,95 | 32,5 | 39,74 | 39 | 12,44 | 27,3 |
| Urimper, 4 mg | 60 szt. | 61,91 | 65,01 | 75,83 | 75,83 | 22,75 | 53,08 |
| Uroflow 1, 1 mg | 28 tabl. | 15,25 | 16,01 | 18,72 | 9,1 | 12,35 | 6,37 |
| Uroflow 2, 2 mg | 28 tabl. | 16,05 | 16,85 | 21,3 | 18,2 | 8,56 | 12,74 |

Ceny TOL w sytuacji wydania decyzji refundacyjnej dla SOL (uwzględniona została zmiana podstawy limitu na preparat Uroflow 2 mg)

Tabela 54.

Charakterystyka cenowa leków refundowanych zawierających tolterodynę przy zmienionej podstawie limitu

| Nazwa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Cena detaliczna | Limit finansowania | Dopłata pacjenta | Koszt płatnika |
|----------------|----------------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|----------------|
| Defur 4 mg | 28 szt. | 28,08 | 29,48 | 37,04 | 37,04 | 11,11 | 25,93 |
| Titlodine 2 mg | 28 kaps. | 12,96 | 13,61 | 18,48 | 18,48 | 5,54 | 12,94 |
| Titlodine 4 mg | 28 kaps. | 27,00 | 28,35 | 35,91 | 35,91 | 10,77 | 25,14 |
| Tolzurin 2 mg | 28 kaps. | 13,07 | 13,72 | 18,59 | 18,59 | 5,58 | 13,01 |

| Nazwa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Cena detaliczna | Limit finansowania | Dopłata pacjenta | Koszt płatnika |
|-----------------|----------------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|----------------|
| Tolzurin 4 mg | 28 kaps. | 27,00 | 28,35 | 35,91 | 35,91 | 10,77 | 25,14 |
| Urimper 2 mg | 60 szt. | 30,95 | 32,50 | 40,42 | 40,42 | 12,13 | 28,29 |
| Urimper 4 mg_30 | 30 szt. | 30,95 | 32,50 | 40,42 | 40,42 | 12,13 | 28,29 |
| Urimper 4 mg_60 | 60 szt. | 61,91 | 65,01 | 76,73 | 76,73 | 23,02 | 53,71 |
| Uroflow 1 mg | 28 tabl. | 15,25 | 16,01 | 19,04 | 10,86 | 11,44 | 7,60 |
| Uroflow 2 mg | 28 tabl. | 16,05 | 16,85 | 21,72 | 21,72 | 6,52 | 15,20 |

15.6. Koszty miesięczne środków absorpcyjnych dla porównywanych technologii

Koszty miesięczne środków absorpcyjnych wyznaczono w oparciu o ceny jednostkowe pieluch (rozdział 15.4.) dobową liczbę epizodów nietrzymania moczu (Tabela 20.) oraz w oparciu o algorytm kalkulacji przedstawiony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [37] (Szczegóły kalkulacji znajdują się w dołączonym kalkulatorze refundacyjnym).

Tabela 55.

Koszt zużycia środków absorpcyjnych w ciągu miesiąca dla poszczególnych terapii

| | Koszt NFZ | | | Koszt całkowity(NFZ + pacjent) | | |
|-------------------|-----------|-------|-------|--------------------------------|-------|--------|
| | Średni | Min | Max | Średni | Min | Max |
| SOL / TOL | 49,76 | 33,35 | 63,00 | 71,08 | 47,64 | 98,10 |
| Nieleczenie (PLC) | 63,00 | 48,51 | 63,00 | 103,39 | 69,30 | 142,69 |

16. Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Skuteczność terapii solifenacyną według kwestionariusza OABSS po 12 tygodniach leczenia | 17 |
| Tabela 2. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie badań <i>Hakkaart 2009</i> oraz <i>Kobelt 1998</i> | 19 |
| Tabela 3. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie badania <i>Desroziere 2013</i> | 20 |
| Tabela 4. Jakość życia w zależności od liczby epizodów nietrzymania moczu w badaniu Lee 2015 | 21 |
| Tabela 5. Obniżka jakości życia związana z występowaniem powikłań po badaniu urodynamicznym na podstawie publikacji <i>Birmingham 2013</i> | 22 |
| Tabela 6. Charakterystyka cenowa produktu leczniczego Vesicare® (PLN) | 25 |
| Tabela 7. Koszt dzienny i miesięczny terapii solifenacyną w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej..... | 25 |
| Tabela 8. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy i koszt NFZ za opakowanie leku Vesicare® | 26 |
| Tabela 9. Oszacowania wartości payback uwzględnione w analizie | 26 |
| Tabela 10. Koszt jednorazowy badania urodynamicznego | 27 |
| Tabela 11. Koszt leczenia ZUM cyprofloksacyną wraz ze średnią dawką i czasem trwania leczenia (wg ChPL Ciphin) | 29 |
| Tabela 12. Koszt leczenia ZUM sulfametoksazolem+trymetoprymem wraz ze średnią dawką i czasem trwania leczenia (wg ChPL Biseptol)..... | 30 |
| Tabela 13. Koszt leczenia ZUM norfloksacyną wraz ze średnią dawką i czasem trwania leczenia (wg ChPL Nolycin) | 30 |

| | |
|---|----|
| Tabela 14. Odsetek chorych, u których po wykonaniu badania urodynamicznego wystąpiło zakażenie układu moczowego, leczonych poszczególnymi antybiotykami..... | 30 |
| Tabela 15. Koszt leczenia dyzurii doksycyliną wraz ze średnią dawką i czasem trwania leczenia (wg ChPL Doxycylinum Pharma-Projekt) | 31 |
| Tabela 16. Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem gorączki po badaniu urodynamicznym | 31 |
| Tabela 17. Koszt przeprowadzenia badań diagnostycznych związanych z wystąpieniem powikłań po badaniu urodynamicznym | 32 |
| Tabela 18. Odsetki chorych, u których występują powikłania po badaniu urodynamicznym | 32 |
| Tabela 19. Koszt za sztukę pieluchomajtek (PLN)..... | 33 |
| Tabela 20. Miesięczny koszt środków absorpcyjnych dla chorych leczonych solifenacyną i chorych nieleczonych..... | 34 |
| Tabela 21. Średni koszt dzienny i miesięczny terapii tolterodyną w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej..... | 35 |
| Tabela 22. Koszty całkowite oraz poszczególne kategorie kosztowe, z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (PLN) w ujęciu miesięcznym* | 36 |
| Tabela 23. Macierz przejść pomiędzy stanami określonymi w modelu w analizie podstawowej..... | 39 |
| Tabela 24. Macierz przejść pomiędzy stanami określonymi w modelu w wariancie analizy wrażliwości | 39 |
| Tabela 25. Odsetek chorych zaprzestających leczenia SOL i TOL po dwunastu miesiącach od rozpoczęcia terapii | 41 |

| | |
|---|----|
| Tabela 26. Podsumowanie parametrów wejściowych do modelu określających odsetek chorych kontynuujących leczenie SOL i TOL po pozytywnej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii (analiza podstawowa oraz analiza dodatkowa) | 41 |
| Tabela 27. Liczba symptomów OAB - wartości baseline oraz w chwili zakończenia badania..... | 42 |
| Tabela 28. Jakość życia w ramieniu SOL i PLC w zależności od liczby symptomów OAB w ciągu doby..... | 43 |
| Tabela 29. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia | 44 |
| Tabela 30. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym | 46 |
| Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej (porównanie SOL DO- vs SOL DO+)\..... | 47 |
| Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego dla porównania SOL vs PLC w wersji z RSS | 48 |
| Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego dla porównania SOL vs PLC w wersji bez RSS | 49 |
| Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego dla porównania SOL DO- vs SOL DO+ w wersji z RSS | 49 |
| Tabela 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego dla porównania SOL DO- vs SOL DO+ w wersji bez RSS | 50 |
| Tabela 36. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych | 51 |
| Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL vs. PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego..... | 55 |
| Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL vs. PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego..... | 57 |

| | |
|--|----|
| Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL vs. PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej..... | 59 |
| Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL vs. PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej..... | 61 |
| Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL DO- vs. SOL DO+ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego | 63 |
| Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL DO- vs. SOL DO+ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego | 64 |
| Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL DO- vs. SOL DO+ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej | 65 |
| Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SOL DO- vs. SOL DO+ w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej | 66 |
| Tabela 45. Oszacowanie cen progowych w analizie podstawowej (PLN) | 69 |
| Tabela 46. Wyniki analizy progowej zgodnej z art. 13 Ustawy refundacyjnej..... | 70 |
| Tabela 47. Wyniki analizy progowej dla porównania SOL z brakiem leczenia przyczynowego dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości (PLN) | 72 |
| Tabela 48. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... | 78 |
| Tabela 49. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... | 78 |

| | |
|---|----|
| Tabela 50. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych | 81 |
| Tabela 51. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych | 81 |
| Tabela 52. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 84 |
| Tabela 53. Charakterystyka cenowa leków refundowanych zawierających tolterodynę przy obowiązującej podstawie limitu | 87 |
| Tabela 54. Charakterystyka cenowa leków refundowanych zawierających tolterodynę przy zmienionej podstawie limitu..... | 87 |
| Tabela 55. Koszt zużycia środków absorpcyjnych w ciągu miesiąca dla poszczególnych terapii | 88 |

17. Spis rysunków

| | |
|--|----|
| Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... | 79 |
| Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 83 |

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Pismo AOTM-BP-420-239(4)/KM/2014 w sprawie uwag do założeń zawartych w analizie wpływu na budżet płatnika przedstawionych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Betmiga, Warszawa, dnia 17 lutego 2015 r.
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość*, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> , (data dostępu: 21.12.2015 r.)
 4. Bermingham S.L., Ashe J.F., *Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life*, *BJU Int.* 2012, 110(11 Pt C): 830-6
 5. ██████████ *Zasadność potwierdzenia zespołu pęcherza nadreaktywnego badaniem urodynamicznym jako warunku finansowania terapii solifenacyną (Vesicare®) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
 6. Buczek M., *Przyczyny krwimoczu*, (dostęp: lipiec 2015 r.) http://www.echirurgia.pl/urologia/przyczyny_krwimoczu.htm
 7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Biseptol®
 8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ciphin®
 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxycylinum Farma-Projekt®
 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nolicin®
 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Urimper®
 12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesicare®
-

-
24. Lee K.S., Choo M.S., Seo J.T. i in., *Impact of overactive bladder on quality of life and resource use: results from Korean Burden of Incontinence Study (KOBIS)*, Health and Quality of Life Outcomes 2015, 13: 89
 25. Medycyna Praktyczna: <http://gastrologia.mp.pl/choroby/watroba/50970,ostraniewydolnosc-watroby>, <http://gastrologia.mp.pl/choroby/watroba/50969,marskosc-watroby> (data dostępu: 01.12.2015 r.).
 26. Minister Zdrowia, Pismo MZ-PLR-4610-197(9)/MR/14, Decyzja RN/14074139/10/2015, Warszawa 21.10.2015 r.
 27. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN za okres: styczeń 2014 – grudzień 2014
 28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 29. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Hyperphosphataemia in chronic kidney disease*, NICE clinical guideline 157, March 2013
 30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
 31. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012
 32. Podstawowe dane dotyczące grupy JGP - L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych, narodowy Fundusz Zdrowia, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=WkXODJj8y50%3d> (dostęp: 08.06.2014)
 33. Polski Holding Medyczny PCZ, *Sektor opieki zdrowotnej* (dane na rok 2010), <http://www.pcza.pl/index.php/sektor-opieki-zdrowotnej> (data dostępu 10.07.2015)
 34. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 05.05.2014 r.)
-

35. Radziszewski P., Baranowski W., Nowak-Markwitz E. i in., *Wytyczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym*, Ginekologia Polska 2010; 81(10): 789-793
36. Radziszewski P., Baranowski W., Radowicki S., i.in., *Zalecenia Zespołu Ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych*
37. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, http://www.tarnow.pl/index.php//content/download/143245/625133/file/Rozporz%C4%85dzenie%20Ministra%20Zdrowia%20w%20sprawie%20wykazu%20wyrob%C3%B3w%20medycznych%20wydawanych%20na%20zlecenie_6.12.2013.pdf (dostęp: lipiec 2015 r.)
38. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 29.04.2014 r.)
39. Santos J.C., Telo E.R.Z., Solifenacin: *Scientific evidence in the treatment of overactive bladder*, Arch. Esp. Urol. 2010, 63(3): 197-213
40. Tanaka Y. Masumori N. I Tsukamoto T., Urodynamic effects of solifenacin in untreated female patients with symptomatic overactive bladder, International Journal of Urology (2010) 17, 796–800
41. Tsai S., Kung F., Chuang F. i in., *Evaluation of the relationship between urodynamic examination and urinary tract infection based on urinalysis results*, Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013, 52 (4) (pp 493-497)
42. 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 poz. zm.)
43. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

-
44. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 45. Vardy M., Mitcheson H., Samuels T. i in., *Effects of solifenacin on overactive bladder symptoms, symptom bother and other patient-reported outcomes: Results from VIBRANT - A double-blind, placebo-controlled trial*, International Journal of Clinical Practice 2009, 63 (12) (pp 1702-1714)
 46. Wagg A., Compion G., Fahey A. i in., *Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience*, BJU International 2012, 110(11): 1767-1774
 47. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: DDD Index, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (dostęp lipiec 2015 r.)
 48. Właźlak E., Suzin J., Dunicz-Sokołowska A. i in., *Analiza objawów pęcherza nadreaktywnego po przerwaniu terapii solifenacyną*, Przegląd menopauzalny 2013, 3: 278-282
 49. Wniosek o objęcie refundacją ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Betmiga® (mirabegron) we wskazaniu: II linia farmakologicznego leczenia objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego u dorosłych chorych uprzednio leczonych lekami antymuskarynowym – analiza weryfikacyjna, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 2014
 50. Wroński S., Radziszewski P., Lewczak D., *Pęcherz nadreaktywny i nagłace nietrzymanie moczu - choroba jednostki czy choroba społeczeństwa. Etiologia i leczenie* <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?2039> (data dostępu 10.07.2015 r.)
 51. Wroński S., *Zespół cewkowy – schorzenie samoistne czy objaw innych schorzeń?*, Nowa Medycyna 2000, 5, <http://www.czytelniamedyczna.pl/1649,zespol-cewkowy-schorzenie-samoistne-czy-objaw-innych-schorzen.html> (dostęp: lipiec 2015 r.)
 52. Yamaguchi O., Marui E., Kakizaki H. i in., *Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder*, BJU International 2007, 100 (3) (pp 579-587), 2007
 53. Yenilmez A., Kebapci N., Isikli B. i in., *Morbidity after urodynamic study in diabetic patients*, Acta Diabetologica. 2009, 46 (3) (pp 197-202)
-

54. *Zakażenia układu moczowego,* Medycyna Praktyczna,
<http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.8..html> (dostęp: lipiec 2015 r.)
55. *Zakażenia układu moczowego,* Praktyka lekarska, Zeszyty specjalistyczne nr 72
(9/2012), Warszawa 2012
56. *Załącznik nr 5a i 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu
Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.*
-