





Analiza kosztów-użyteczności
produktu leczniczego
Duodart[®] (dutasteryd+tamsulozyna)
w leczeniu objawów łagodnego
rozrostu gruczołu krokowego





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy:
GSK Services Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	9
4. ANALIZA EKONOMICZNA	11
4.1. Metodyka	11
4.1.1. Cel analizy	11
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	11
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	13
4.1.4. Perspektywa	14
4.1.5. Horyzont czasowy.....	14
4.1.6. Dyskontowanie	15
4.1.7. Technika analityczna	15
4.1.8. Dokument elektroniczny służący przeprowadzeniu obliczeń.....	17
4.1.9. Próg opłacalności.....	17
4.2. Model decyzyjny	18
4.2.1. Opis modelu.....	18
4.2.2. Dane dotyczące efektywności klinicznej	20
4.2.3. Użyteczności	26
4.2.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów	28
4.2.4.1. Koszty farmakoterapii.....	28
4.2.4.2. Koszty świadczeń.....	30
4.2.5. Parametry modelu – zestawienie.....	36
4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji: DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT	44
4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność: DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT	49
4.4.1. Analiza podstawowa DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT	49
4.4.2. Analiza wrażliwości: DUT+TAM vs TAM, vs DUT	52
4.4.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości: DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT.....	52
4.4.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości: DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT	77
4.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji: DUT+TAM vs FIN+TAM	82
4.6. Wyniki analizy koszty-użyteczność: DUT+TAM vs FIN+TAM	87
4.6.1. Analiza podstawowa DUT+TAM vs FIN+TAM	87
4.6.2. Analiza wrażliwości: DUT+TAM vs FIN+TAM.....	89
4.6.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości: DUT+TAM vs FIN+TAM.....	89
4.6.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości: DUT+TAM vs FIN+TAM	98
5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI	101
6. OGRANICZENIA ANALIZY - Dyskusja	103
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	105
8. ZAŁĄCZNIKI	108

8.1. Opis badań ekonomicznych wykorzystanych w analizie	108
8.2. Opis publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia	110
8.3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych	111
8.4. Tablice trwania życia w 2011 r. Głównego Urzędu Statystycznego.....	130
8.5. Wartości parametrów uwzględnionych w scenariuszach skrajnych.....	132
9. SPIS TABEL	136
10. SPIS WYKRESÓW	139
11. SPIS RYSUNKÓW.....	141
12. PIŚMIENNICTWO	142

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Autorzy: prace nad analizą w 2012-2013 r.

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ wyszukiwanie publikacji: analizy ekonomiczne, użyteczności✓ modelowanie✓ analiza kosztów✓ przeprowadzenie obliczeń✓ redakcja dokumentu
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ wyszukiwanie publikacji: analizy ekonomiczne, użyteczności
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ współtworzenie koncepcji merytorycznej

Autorzy: prace nad analizą w 2009 r.

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ analiza kosztów✓ wyszukiwanie publikacji: analizy ekonomiczne, użyteczności
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ analiza kosztów✓ wyszukiwanie publikacji: analizy ekonomiczne, użyteczności
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ współtworzenie koncepcji merytorycznej

Ekspert kliniczny: konsultacje w ramach analizy w 2009 oraz w 2012-2013 r.

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ konsultacje medyczne

Data zakończenia analizy: marzec 2013 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AUR	ostre zatrzymanie moczu (ang. <i>Acute Urinary Retention</i>)
BPH	łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>)
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów CMA (ang. <i>Cost Minimisation Analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	zalecana dzienna dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DUT	dutasteryd
DUT+TAM, D+T, DT	terapia skojarzona 0,5 mg dutasterydu + 0,4 mg tamsulozyny
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
FIN+TAM, F+T, FT	terapia skojarzona 5 mg finasterydu + 0,4 mg tamsulozyny
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IC	koszt inkrementalny (ang. <i>Incremental Cost</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
INMB	inkrementalna korzyść monetarna netto (ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i>)
IPSS	skala nasilenia objawów urologicznych (ang. <i>International Prostate Score System</i>)
LUTS	objawy ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	punkt/punktów
PL	placebo
PSA	specyficzny antygen sterczowy (ang. <i>Prostate Specific Antigen</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
TAM	monoterapia 0,4 mg tamsulozyny
TAUS	ultrasonografia jamy brzusznej (ang. <i>Transabdominal Ultrasound</i>)
TRUS	ultrasonografia przy pomocy głowicy transrektalnej (ang. <i>Transrectal Ultrasound</i>)
TUMT	przezcewkowa termoterapia mikrofalowa (ang. <i>Transurethral Microwave Thermotherapy</i>)

TUNA	przezcewkowa ablacja igłowa (ang. <i>Transurethral Needle Ablation</i>)
TURP	przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (ang. <i>Transurethral Resection of the Prostate</i>)
WTP	próg opłacalności (ang. <i>willingness to pay</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Duodart® (skład 0,5 mg dutasterydu + 0,4 mg tamsulozyny; 30 kapsulek w opakowaniu) w leczeniu pacjentów z umiarkowa-

nymi i ciężkimi objawami łagodnego przerostu prostaty (BPH).

Analiza została przygotowana na zlecenie GSK Services Sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę opłacalności dla preparatu Duodart® (DUT+TAM) przeprowadzono w ramach analizy koszty-użyteczność CUA (ang. *Cost-Utility Analysis*) w porównaniu z:

- terapią skojarzoną 5 mg finasterydu w połączeniu z 0,4 mg tamsulozyny (FIN+TAM),
- monoterapią 0,4 mg tamsulozyny (TAM);
- monoterapią 0,5 mg dutasterydem (DUT).

Polskie dane kosztowe oszacowano z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej płatników za świadczenia zdrowotne (NFZ + pacjent). Uwzględniono koszty medyczne bezpośrednie.

Dane o skuteczności porównywanych schematów leczenia zaczerpnięto z poprzedzającej niniejsze opracowanie analizy efektywności klinicznej.

Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelowania. Model Markowa został wykonany w programie MS Excel 2007. Przyjęto 3-miesięczne cykle z korektą połowy cyklu oraz dożywni (30 - letni) horyzont czasowy.

Jako stany w modelu przyjęto: przeżycie bez komplikacji, ostre zatrzymanie moczu, zabieg chirurgiczny, zgon. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wyznaczono w oparciu o opublikowane wyniki badań klinicznych. W modelu założono początkowy wiek pacjentów na poziomie 66 lat zgodnie ze średnią wieku w badaniu RCT CombAT.

Użyteczności stanów zdrowia ujętych w modelu Markowa pochodziły z przeprowadzonego przeglądu.

Koszty dyskontowano na poziomie 5% w skali roku, efekty na poziomie 3,5%.

Wynikiem analizy CUA jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY - *Quality-Adjusted Life Year*), przy zastąpieniu komparatora przez produkt leczniczy Duodart®.

W celu zbadania wpływu niepewnych założeń na wyniki analizy dla wszystkich porównań wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości, analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Jako próg opłacalności przyjęto kwotę 105 801 zł za uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację analizy przeprowadzonej w 2009 r. w zakresie: uaktualnienia danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii medycznych, modyfikacji modelu Markowa w świetle nowo opublikowanych zagranicznych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność politerapii DUT+TAM, aktualizacji wszystkich danych kosztowych (w tym uwzględnienia aktualnych grup limitowych), ustalenia kategorii odpłatności za produkt leczniczy Duodart® zgodnie z Ustawą o refundacji, uwzględnienia nowej technologii opcjonalnej (DUT), przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości, przyjęcia aktualnego progu opłacalności.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań mini-

malnych [1] oraz zgodnie z Wytycznymi AOTM [2].

Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy ekonomicznej według kolejnych porównań i wariantów obliczeń (wyniki podane jako: ICUR oraz progowa cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Duodart®):

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Odniesienie wyników analizy ekonomicznej do progu opłacalności

Obliczone inkrementalne **współczynniki koszty-użyteczność ICUR nie przekraczają** (są dużo niższe od) przyjętego **progu opłacalności** 105 801 zł za zyskany rok życia skorygowany o jakość.

Analiza wrażliwości

Deterministyczna oraz probabilistyczna analiza wrażliwości wykazały generalnie stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

Wnioski końcowe

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy Duodart® jest wysoce opłacalną (kosztowo efektywną) terapią w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego przerostu prostaty.

4. ANALIZA EKONOMICZNA

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania produktu leczniczego Duodart® (skład: 0,5 mg dutasterynu + 0,4 mg tamsulozyny; opakowanie jednostkowe zawierające 30 kapsułek) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego [1].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania terapii z udziałem produktu Duodart® w badanej populacji chorych wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi AOTM [2] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia w sprawie wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu ([1], zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych).

Populacja (P)

Populację badaną stanowili dorośli mężczyźni z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego (BPH, ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*).

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowiła terapia skojarzona zawierająca 0,5 mg dutasterynu oraz 0,4 mg tamsulozyny w jednej tabletkie (produkt leczniczy Duodart®).

Komparator (C)

Zgodnie z Wytycznymi AOTM [2] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] analizowana interwencja powinna zostać w analizie ekonomicznej porównana z aktualną praktyką kliniczną. Zgodnie ze standardami leczenia farmakologicznego w Polsce, pacjenci z objawami BPH poddawani są terapii lekami z grupy alfa-blokerów lub inhibitorów 5-alfa reduktazy [29].

W niniejszej analizie, jako technologie opcjonalne (komparatory) wybrano:

- terapię skojarzoną: finasteryd 5 mg + tamsulozyna 0,4 mg (FIN+TAM); jest to politerapia składająca się z leków z obydwu grup połączonych w jednej tabletkie (terapia skojarzona inhibitor 5-alfa reduktazy + alfa-bloker); obydwie grupy leków znajdują się w wykazie leków refundowanych [4], jednak brak w wykazie złożonych produktów leczniczych zawierających inhibitor 5-alfa reduktazy i alfa-bloker, w związku z czym pacjenci stosujący poli-

terapię zmuszeni są do wykupienia dwóch leków (oddzielnie lek zawierający inhibitor 5-alfa reduktazy i oddzielnie lek zawierający alfa-bloker); za przeprowadzeniem porównania z FIN+TAM przemawia dodatkowo fakt odnalezienia wyników badania klinicznego bezpośrednio porównującego FIN+TAM z DUT+TAM [27]; analiza danych sprzedażowych na rynku polskim wskazuje, iż najczęściej stosowanym schematem politerapii jest finasteryd w skojarzeniu z tamsulozyną (56,5% pacjentów stosujących politerapię FIN + alfa-bloker) [17];

- monoterapię z zastosowaniem tamsulozyny 0,4 mg (TAM); stanowiącej jeden ze składników ocenianej interwencji (DUT+TAM); produkty lecznicze tamsulozyny znajdują się w wykazie leków refundowanych [4];
- monoterapię z zastosowaniem dutasterynu 0,5 mg (DUT); stanowiącej jeden ze składników ocenianej interwencji (DUT+TAM); produkty lecznicze dutasterynu nie znajdują się w wykazie leków refundowanych [4].

Szczegółową argumentację za wyborem komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego, stanowiącej integralną część analizy efektywności klinicznej [16].

Efekty zdrowotne (O)

Na podstawie opublikowanych wyników badań klinicznych (które to wyniki poddano ocenie w analizie efektywności klinicznej [16] według zasad EBM określonych w warunkach polskich zgodnie z Wytycznymi AOTM [2] oraz Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [1]), w niniejszej analizie, jako punkty końcowe istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby (BPH) rozpatrzono:

- zmianę nasilenia objawów BPH według punktacji w skali IPSS (skala nasilenia objawów urologicznych, ang. *International Prostate Score System*);
- prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego zatrzymania moczu (AUR; ang. *Acute Urinary Retention*);
- prawdopodobieństwo konieczności interwencji chirurgicznej z powodu objawów BPH;
- prawdopodobieństwo zgonu;
- prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych;
- prawdopodobieństwo wystąpienia raka prostaty.

Wymienione powyżej punkty końcowe są powszechnie rozpatrywane w analizach ekonomicznych dotyczących oceny politerapii DUT+TAM [8-14] i oceniane w badaniach klinicznych [18-27]. Szczegółowe informacje o wykorzystanych wynikach badań klinicznych przedstawiono w rozdziale 4.2.2 Dane dotyczące efektywności klinicznej, str. 20.

Punktacja w skali IPSS, wykorzystywana do oceny nasilenia objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego, posłużyła wyznaczeniu użyteczności stanów zdrowia. Użyteczności oznaczają preferencje odnośnie stanów zdrowia, przy czym w farmakoekonomice zwyczajowo użyteczności zawierają się w przedziale od 0 (zero) do 1 (jeden), gdzie 0 odpowiada śmierci, natomiast 1 odpowiada pełnemu zdrowiu [28]. Wyznaczanie użyteczności z wykorzystaniem skali IPSS jest powszechne w analizach ekonomicznych dotyczących oceny politerapii DUT+TAM [8-14].

Wystąpienie ostrego zatrzymania moczu (AUR) oraz interwencja chirurgiczna z powodu BPH skutkują zastosowaniem odpowiednich technologii medycznych, które wpływają zarówno na jakość życia pacjenta jak i na koszty leczenia. W związku z powyższym ujęcie rzeczonych punktów końcowych jest istotne w świetle modelowania przebiegu BPH.

W związku z przewlekłym charakterem BPH, obligującym do ujęcia w analizie ekonomicznej horyzontu długoterminowego (np. dożywotniego), istotne jest uwzględnienie śmiertelności zarówno z przyczyn związanych bezpośrednio z daną jednostką chorobową jak i z innych przyczyn. Dane dotyczące umieralności (zgony z dowolnej przyczyny) zaczerpnięto z *Tablic trwania życia w 2011 r.* GUS [6], natomiast śmiertelność (z powodu BPH) przeanalizowano w oparciu o opublikowane wyniki badań klinicznych [18-27].

Częstość występowania działań niepożądanych, wystąpienia raka prostaty oraz rezygnacji z leczenia przeanalizowano w oparciu o opublikowane wyniki badań klinicznych [18-27].

Dodatkowo w publikacjach (porównania DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT: badanie CombAT [18-26], porównanie DUT+TAM vs FIN+TAM: [27]) oceniano punkty końcowe: maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}) oraz objętość prostaty. Z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono bezpośredniego wpływu tych punktów końcowych na jakość życia lub koszty, nie zostały one ujęte w niniejszej analizie ekonomicznej. W analizach ekonomicznych, dotyczących oceny politerapii DUT+TAM [8-14], powyższe punkty końcowe również nie są uwzględniane w modelowaniu.

Oceniane w badaniach klinicznych [16] punkty końcowe: jakość życia (*BPH related health status*) oraz progresja kliniczna BPH, zostały uwzględnione w modelu poprzez ocenę nasilenia objawów choroby w skali IPSS.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne AOTM [2] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej oceny technologii medycznej:

1. na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejszą analizę koszty-użyteczność dla porównań DUT+TAM vs FIN+TAM, DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT, przeprowadzono w oparciu o wykonaną wcześniej analizę efektywności klinicznej [16].

Dodatkowe informacje niezbędne do wykorzystania w analizie zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych (RCT) (opisanych szczegółowo w analizie efektywności klinicznej [16]), odnalezionych analiz farmakoeconomicznych oraz polskiej i zagranicznej literatury medycznej. Korzystano także z opinii eksperta klinicznego (dane personalne w tabeli z autorami niniejszej analizy).

Poniżej przedstawiono źródła danych, które wykorzystano w niniejszej analizie:

- Podstawowym źródłem danych o skuteczności produktu leczniczego Duodart® w populacji chorych z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego przerostu prostaty były randomizowane badania kliniczne III fazy: badanie *Mohanty 2009* [27] oraz badanie *Roehrborn 2010* [26] włączone do analizy efektywności klinicznej [16].
- Wagi użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu uzyskano w wyniku przeprowadzonego przeglądu baz publikacji naukowych (szczegóły wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 8.1 na stronie 108 i 8.3 na stronie 111).

Zużycie zasobów i koszty jednostkowe odpowiadające praktyce klinicznej w Polsce oraz polskim warunkom ekonomicznym oszacowano na podstawie następujących źródeł:

- aktualnych katalogów świadczeń NFZ,
- informatora o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2013 roku [31],
- ceny uwzględnionych preparatów określono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [4] (leki refundowane) oraz *Bazy Leków* portalu Medycyna Praktyczna [32] (leki nierefundowane),
- dane dotyczące zużycia zasobów zgodnego z praktyką stosowaną w Polsce przyjęto na podstawie przedstawiającej warunki polskie publikacji *van Exel 2006* [33], wytycznych leczenia pacjentów z BPH w Polsce [34, 35], a także opinii eksperta klinicznego,
- przyjęty w niniejszej analizie schemat stosowania terapii skojarzonych u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami BPH był konsultowany z ekspertem klinicznym i jest zgodny z praktyką kliniczną stosowaną w Polsce.

4.1.4. Perspektywa

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z dwóch perspektyw:

- perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ)
- perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

Przyjęte perspektywy są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] oraz z Wytycznymi AOTM [2].

4.1.5. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont dożywności (30 lat). Założono, że średnia wieku w populacji leczonych jest równa średniej wieku populacji włączonej do badania CombAT [18-26] tj. 66 lat. Według tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego jedynie 2% 66-latków dożyje do 96 roku życia [6]. W związku z powyższym założono, iż horyzontem dożywności jest okres 30 lat.

W analizie wrażliwości rozważano horyzont 4-letni, odpowiadający okresowi obserwacji badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w niniejszej analizie ekonomicznej (badanie CombAT). Przeprowadzono również obliczenia dla 10-letniego horyzontu.

Długość horyzontu czasowego jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] oraz z Wytycznymi AOTM [2].

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 2] (roczne stopy dyskontowe). W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] oraz z Wytycznymi AOTM [2].

4.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] na niniejszą analizę ekonomiczną składają się:

- analiza podstawowa, zawierająca:
 - wyszczególnienie założeń na podstawie których skonstruowano model,
 - zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których przeprowadzono obliczenia,
 - zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (bez współczynnika ICUR),
 - analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), ewentualnie – w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych (równa całkowita liczba lat życia skorygowanych o jakość) – wyznaczenie różnicy pomiędzy kosztem stosowania produktu Duodart® a kosztem stosowania technologii opcjonalnej,
 - analizę progową, tj. wyznaczenie maksymalnej ceny zbytu netto, przy której ICUR nie przekracza progu opłacalności (105 801 zł za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość), ewentualnie – w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych – wyznaczenie maksymalnej ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania jest równy pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi¹;

¹ Technicznie jest możliwe wyznaczenie takiej „ceny zbytu netto”, dla której ICUR będzie równy progowi opłacalności, jednak wyznaczona w ten sposób „cena zbytu netto” może nie być wyrażona do drugiego miejsca po przecinku (tj. może np. wynosić 314,159678 zł). W związku z powyższym oraz z faktem, że cena powinna być wyrażona wartością do dwóch miejsc po przecinku, w niniejszej analizie wyznaczono najwyższą cenę zbytu netto z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, dla której ICUR nie przekracza progu opłacalności. Ceny wyznaczone w ten sposób są zawsze niemiejsze od cen bez ograniczeń odnośnie liczby zapisanych miejsc po przecinku.

- analiza wrażliwości, zawierająca:
 - deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości, i dodatkowo deterministyczną wielokierunkową analizę wrażliwości (scenariusze skrajne: optymistyczny i pesymistyczny); scenariusze skrajne skonstruowano z wykorzystaniem wartości parametrów wykorzystanych w deterministycznej analizie wrażliwości, tak dobierając wartości parametrów aby uzyskać wynik najbardziej optymistyczny (najniższy ICUR) albo najbardziej pesymistyczny (najwyższy ICUR);
- przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania politerapii DUT+TAM;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (ujętych w modelu Markowa) dla przebiegu BPH.

Dodatkowo przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, pozwalającą oszacować jakie jest prawdopodobieństwo, że politerapia DUT+TAM jest opłacalna (tj. ICUR nie przekracza progu opłacalności) w porównaniu z technologiami opcjonalnymi.

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie koszty-użyteczność, oceniającej opłacalność produktu Duodart® (DUT+TAM) w porównaniu z technologiami opcjonalnymi, przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Year*). Wybór techniki koszty-użyteczność, wynika z faktu, iż w badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii DUT+TAM w porównaniu z technologiami opcjonalnymi, stwierdzono istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia ocenionych w analizie efektywności klinicznej punktów końcowych dotyczących jakości życia (zmiany nasilenia objawów według skali IPSS, nagłe zatrzymanie moczu, zabieg chirurgiczny).

Wynikiem analizy dla porównania terapii DUT+TAM z technologiami opcjonalnymi są inkrementalne współczynniki koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez DUT+TAM, ewentualnie – w sytuacji braku różnic w wynikach zdrowotnych – różnica pomiędzy całkowitymi kosztami stosowania porównywanych technologii medycznych. W notacji matematycznej wzory wyników przedstawiają się następująco:

$$ICUR = \frac{Koszt_{DUT+TAM} - Koszt_{technologie\ opcjonalne}}{QALY_{DUT+TAM} - QALY_{technologie\ opcjonalne}}$$

albo, gdy $QALY_{DUT+TAM} = QALY_{technologie\ opcjonalne}$:

$$różnica\ kosztów = Koszt_{DUT+TAM} - Koszt_{technologie\ opcjonalne}$$

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową oraz wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, oceniającą następstwa poziomu niepewności oszacowań parametrów modelu.

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oceniono wpływ niepewności parametrów wejściowych do modelu według odpowiednich rozkładów prawdopodobieństw

stwa opisujących te niepewności. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. Na pojedynczą symulację składały się dwa etapy:

1. losowanie wartości parametrów według przyjętych rozkładów prawdopodobieństwa,
2. zbadanie czy dana technologia jest opłacalna; technologia DUT+TAM jest opłacalna, gdy współczynnik INMB (inkrementalna korzyść monetarna netto, ang. *Incremental Net Monetary Benefit*) jest nieujemny, przy czym wartość INMB wyrażona jest wzorem:

$$INMB = WTP \times (QALY_{DUT+TAM} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}) - (Koszt_{DUT+TAM} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}})$$

gdzie WTP (ang. *willingness to pay*) jest wartością progu opłacalności (105 801 zł/QALY).

Wynikiem probabilistycznej analizy wrażliwości jest krzywa akceptacji, przedstawiająca odsetek symulacji, w których dana technologia medyczna jest opłacalna wobec przyjętego progu opłacalności.

Przyjęta technika analityczna jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] oraz z Wytycznymi AOTM [2].

4.1.8. Dokument elektroniczny służący przeprowadzeniu obliczeń

Obliczenia, w skład których wchodziło wymodelowanie kosztów i efektów (wyników zdrowotnych) porównywanych terapii, przeprowadzono w modelu skonstruowanym w skrócie kalkulacyjnym *Microsoft® Office Excel® 2007*.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem terapii DUT+TAM w populacji pacjentów z łagodnym przerostem gruczołu krokowego (wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5, str. 101).

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających wyniki zdrowotne oraz koszty stosowania porównywanych technologii medycznych.

4.1.9. Próg opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [3] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrot-

ność rzeczowej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 (Monitor Polski Nr 2012 r. poz. 836 [7]) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 35 267 zł. Wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień ukończenia analizy $3 \times 35\,267$ zł, tj. **105 801 zł/QALY**.

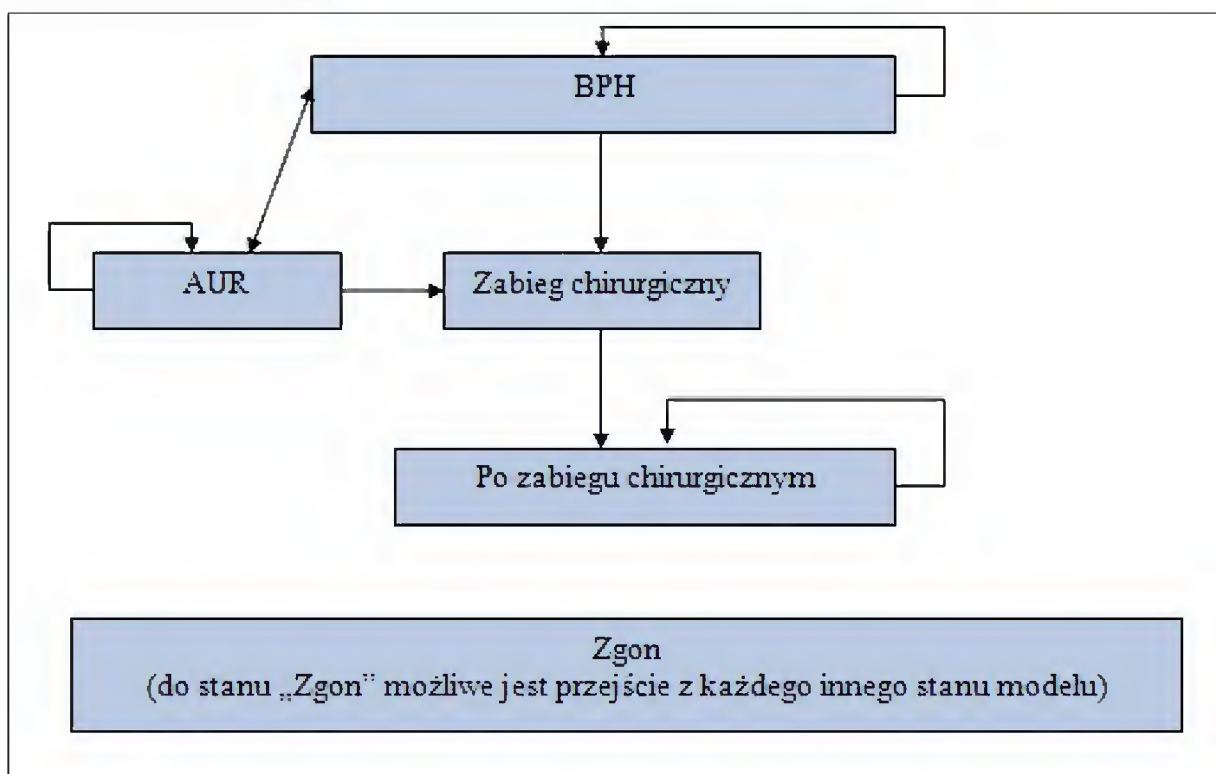
4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania (tj. wymodelowania) długoterminowych kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania porównywanych technologii medycznych, a także w celu przełożenia wyników badań klinicznych na realną praktykę kliniczną w warunkach polskich, stworzono model farmakoekonomiczny. Model farmakoekonomiczny skonstruowano w oparciu o przebieg schorzenia (BPH), z uwzględnieniem dostępności danych pozwalających modelować przebieg schorzenia. Stworzono model Markowa w oparciu o modele, na podstawie których przeprowadzono zagraniczne analizy użyteczności kosztów [8, 9] oceniające opłacalność stosowania politerapii DUT+TAM. Analizy *Antonanzas 2011* [8] oraz *Bjerklund 2012* [9] przeprowadzono w oparciu o wyniki badania klinicznego CombAT [18-26], porównującego skuteczność oraz bezpieczeństwo politerapii DUT+TAM w porównaniu do monoterapii DUT oraz TAM (szczegółowy opis interwencji oraz technologii opcjonalnych zamieszczono w analizie efektywności klinicznej [16]). W analizach *Antonanzas 2011* [8] oraz *Bjerklund 2012* [9] wykorzystano dane z „poziomu pacjenta”, tj. modele uwzględniały dane/wyniki dla pojedynczych pacjentów, a nie wyniki zagregowane (wartości uśrednione dla populacji badanej) przedstawione w publikacjach opisujących wyniki badania CombAT [18-26]. W związku z brakiem danych z poziomu pacjenta przy pracach nad niniejszą analizą, modele z publikacji *Antonanzas 2011* [8] oraz *Bjerklund 2012* [9] wymagały drobnych modyfikacji przy czym modyfikacje te były przeprowadzone w sposób konserwatywny, tj. na niekorzyść interwencji (politerapia DUT+TAM), a na korzyść monoterapii, tj. DUT i TAM. Niniejsza analiza została przeprowadzona również dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM, dla którego wyniki dotyczące efektywności klinicznej zaczerpnięto z publikacji *Mohanty 2006* [27]. Obliczenia dla każdej z technologii medycznych przeprowadzono w oparciu o tę samą strukturę modelu Markowa.

Poniższy rysunek przedstawia strukturę modelu Markowa służącego modelowaniu przebiegu schorzenia (BPH).

Rysunek 1.
Struktura modelu Markowa



Komentarz do rysunku: z każdego stanu pacjent może przejść do stanu „Zgon”, czego ze względu na czytelność powyższego rysunku, nie zaznaczono strzałkami.

W momencie rozpoczynającym modelowanie pacjent poddany zostaje leczeniu (politerapia DUT+TAM vs DUT albo TAM, albo FIN+TAM). Na koniec kolejnych cykli modelu (1 cykl modelu = 3 miesiące) pacjent może przejść do stanu „AUR” (stan odpowiadający ostremu zatrzymaniu moczu) albo „Zabieg chirurgiczny” (stan pacjenta wymagający interwencji chirurgicznej w związku z rozrostem gruczołu krokowego). Pacjent ze stanu „AUR” może wrócić do stanu „BPH” (powrót objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego do stanu sprzed przejścia do „AUR”), przejść do stanu „Zabieg chirurgiczny” albo ponownie znaleźć się w stanie „AUR” (w przypadku wystąpienia kolejnego epizodu ostrego zatrzymania moczu). Pacjent ze stanu „Zabieg chirurgiczny” może przejść do stanu „Po zabiegu chirurgicznym”, odpowiadającemu stanowi pacjenta po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego. Przyjęto zgodnie z modelami zagranicznymi (*Antonanzas 2011 [8]*, *Bjerklund 2012 [9]*), że pacjent, który przeszedł do stanu „Po zabiegu chirurgicznym” pozostaje w tym stanie do momentu śmierci (przejście do stanu „Zgon”). Przyjęto, że pacjent z każdego stanu modelu może przejść do stanu „Zgon”.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu przyjęto w oparciu o opublikowane wyniki badań klinicznych oraz o tablice trwania życia (według publikacji Głównego Urzędu Statystycznego – szczegóły założeń przedstawiono rozdziale 4.2.2, str. 20).

W każdym ze stanów modelu pacjent generuje przypisane danemu stanowi koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość życia, uściślając: w ciągu jednego cyklu modelu pacjent generuje wynik zdrowotny równy 3 miesiącom (1/4 roku) skorygowanym o użyteczność danego stanu zdrowia, w którym znajduje się pacjent, tj. pacjent generuje „(1/4) × użyteczność” lat

życia skorygowanych o jakość). Łączne koszty oraz wyniki zdrowotne, ujęte we wzorze na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), są sumą wszystkich kosztów oraz lat życia skorygowanych o jakość życia jakie pacjent „wygenerował” w horyzoncie analizy (tj. w horyzoncie dożywnym analizy).

4.2.2. Dane dotyczące efektywności klinicznej

W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zgodne z modelowanym przebiegiem schorzenia (BPH). Dane dotyczące efektywności klinicznej zaczerpnięto, z poprzedzającej niniejszą analizę ekonomiczną, analizy efektywności klinicznej [16]. Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] oraz Wytycznymi AOTM [2].

W niniejszym rozdziale przytoczono wyniki analizy efektywności klinicznej, gdzie znajduje się szczegółowa analiza jakościowa oraz ilościowa wyników badań klinicznych [16].

Epizody ostrego zatrzymania moczu

Poniższa tabela przedstawia wyniki badania CombAT dotyczące oceny wystąpienia epizodów ostrego zatrzymania moczu. Wyniki te wykorzystano w analizie ekonomicznej dla porównań DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT.

Tabela 1.
Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiły epizody ostrego zatrzymania moczu w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

Badanie	Publikacje	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)*
CombAT (II A)	Roehrborn 2008 [23] Roehrborn 2010 [26]	DUT+TAM	4 lata	1610	36 (2,2)	-
		TAM+PL		1611	109 (6,8)	0,32 (0,21; 0,47)
		DUT+PL		1623	44 (2,7)	0,82 (0,51; 1,31)

* obliczone w analizie efektywności klinicznej [16]; stwierdzono brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy DUT+TAM i DUT+PL.

W badaniu klinicznym *Mohanty 2006* [27] (porównanie DUT+TAM vs FIN+TAM) nie odnotowano wystąpienia incydentów ostrego zatrzymania moczu w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych w trakcie 24 tygodni obserwacji. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej dla obu technologii medycznych w porównaniu DUT+TAM vs FIN+TAM przyjęto odpowiednie wartości z grupy leczonej politerapią DUT+TAM w badaniu CombAT (tabela powyżej).

Zabiegi chirurgiczne związane z BPH

Poniższa tabela przedstawia wyniki badania CombAT w analizie liczby przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych. Wyniki te wykorzystano w analizie ekonomicznej dla porównań DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT.

Tabela 2.

Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny związany z BPH po 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

Badanie	Publikacje	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)*
CombAT II A	Roehrborn 2008 [23] Roehrborn 2010 [26]	DUT+TAM	4 lata	1610	38 (2,4)	-
		TAM+PL		1611	126 (7,8)	0,28 (0,19; 0,42)
		DUT+PL		1623	56 (3,5)	0,68 (0,43; 1,05)

* obliczone w analizie efektywności klinicznej [16]; stwierdzono brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy DUT+TAM i DUT+PL.

W badaniu klinicznym *Mohanty 2006* [27] (porównanie DUT+TAM vs FIN+TAM) nie podano informacji o zabiegach chirurgicznych związanych z BPH. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej dla obu technologii medycznych w porównaniu DUT+TAM vs FIN+TAM przyjęto odpowiednie wartości z grupy leczonej politerapią DUT+TAM w badaniu CombAT (tabela powyżej).

Zmniejszenie nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS (*International Prostate Symptom Score*) w odniesieniu do wartości wyjściowych

Poniższa tabela przedstawia zmiany nasilenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS względem wartości wyjściowych (wyniki badania CombAT), wykorzystane w analizie ekonomicznej dla porównań DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT.

Tabela 3.

Zmiany względem wartości wyjściowych oceniająca nasilenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS; DUT+TAM vs DUT+PL oraz DUT+TAM vs TAM+PL (CombAT)

Obniżenie liczby punktów w skali IPSS† †			
Miesiąc (licząc od dnia rozpoczęcia badania klinicznego)	DUT+TAM	TAM+PL	DUT+PL
Wartość wyjściowa (początkowa wartość IPSS)	16,47*		
3.	-4,8 (0,15)†	-4,5 (0,15)†	-2,8 (0,15)†
6.	-4,8 (0,15)†	-4,4 (0,15)†	-3,4 (0,15)†
9.	-5,4 (0,15) †	-4,7 (0,15)†	-4,0 (0,15)†
12.	-5,6 (0,15)	-4,5 (0,15)	-4,2 (0,15)
15.	-6,0 (0,15)††	-4,8 (0,15)††	-4,8 (0,15)††
18.	-6,0 (0,15)††	-4,5 (0,15)††	-4,9 (0,15)††
21.	-6,2 (0,15)††	-4,4 (0,15)††	-5,0 (0,15)††
24.	-6,2 (0,15)	-4,3 (0,15)	-4,9 (0,15)
27.	-6,4 (0,16)†††	-4,4 (0,16)†††	-5,3 (0,16)†††
30.	-6,2 (0,16)†††	-4,1 (0,16)†††	-5,1 (0,16)†††
33.	-6,3 (0,16)†††	-4,2 (0,16)†††	-5,2 (0,16)†††
36.	-6,3 (0,16)	-4,0 (0,16)	-5,2 (0,16)
39.	-6,5 (0,16)††††	-4,0 (0,16)††††	-5,3 (0,16)††††
42.	-6,3 (0,16)††††	-3,8 (0,16)††††	-5,2 (0,16)††††
45.	-6,4 (0,16)††††	-3,8 (0,16)††††	-5,4 (0,16)††††

Obniżenie liczby punktów w skali IPSS† (SE)††			
Miesiąc (licząc od dnia rozpoczęcia badania klinicznego)	DUT+TAM	TAM+PL	DUT+PL
48.	-6,3 (0,16)	-3,8 (0,16)	-5,3 (0,16)
wybór wartości dla następujących okresów†††	najmniejsze obniżenie z okresu od 24. do 48. miesiąca	największe obniżenie z okresu od 24. do 48. miesiąca	największe obniżenie z okresu od 24. do 48. miesiąca
następne okresy††††	-6,2 (0,16)	-4,4 (0,16)	-5,4 (0,16)

† CombAT (II A); *Roehrborn 2010* [26], wartości liczbowe przedstawione na wykresie wynikowym;
 †† błędy standardowe (SE) zaczerpnięto z protokołu [22]; błędy standardowe podano [22] dla pomiarów w punktach czasowych: 12. miesiąc, 24. miesiąc, 36. miesiąc i 48. miesiąc; w niniejszej analizie przyjęto, że błędy standardowe w okresach pomiędzy punktami czasowymi pomiarów będą równe najbliższemu dalszemu okresowi (np. błędy standardowe dla okresów 3, 6, i 9 miesięcy są równe SE z punktu czasowego 12. miesiąc);
 ††† przyjęto konserwatywnie (tj. na korzyść technologii opcjonalnych względem politerapii DUT+TAM), wartość najmniejszą obniżenia z okresu od 24. do 48. miesiąca dla DUT+TAM oraz wartości największe obniżenia z analogicznego okresu czasu dla technologii opcjonalnych DUT i TAM;
 * przyjęto wartość średnią z charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania CombAT;
 ‡ błąd standardowy, jak w 12. miesiącu [22];
 †† błąd standardowy, jak w 24. miesiącu [22];
 ††† błąd standardowy, jak w 36. miesiącu [22];
 †††† błąd standardowy, jak w 48. miesiącu [22].

Poniższa tabela przedstawia średnie zmiany liczby punktów w skali IPSS zaczerpnięte z badania *Mohanty 2006* [27]. Wyniki te wykorzystano w analizie ekonomicznej dla porównań DUT+TAM vs FIN+TAM.

Tabela 4.
Średnie zmiany liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach leczenia; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (*Mohanty 2006*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych, SD	Różnica średnich zmian (95% CI)*
<i>Mohanty 2006</i> (II A) [27]	DUT + TAM	12 tyg.	50	-6,9 (2,3)	-2,1 (-3,43; -0,77)
	FIN + TAM		50	-4,8 (4,2)	
	DUT + TAM	24 tyg.	50	-10,4 (2,8)	-4,1 (-5,48; -2,72)
	FIN + TAM		50	-6,3 (4,1)	

* obliczono w analizie efektywności klinicznej na podstawie dostępnych danych [16].

W publikacji *Mohanty 2006* [27] nie podano charakterystyki wyjściowej pacjentów dotyczącej liczby punktów w skali IPSS w momencie rozpoczęcia badania, w związku z czym w niniejszej analizie ekonomicznej jako wyjściową liczbę punktów w skali IPSS przyjęto wartość z badania CombAT (zobacz Tabela 3), tj. wartość 16,47 punktów w skali IPSS. W związku z brakiem wyników w długim horyzoncie czasu, w modelu przyjęto, że po drugim cyklu modelu (tj. po 24 tygodniach) zmiana liczby punktów w skali IPSS utrzyma się na poziomie osiągniętym w 24. tygodniu terapii (Tabela 4).

Działania niepożądane

W ocenie bezpieczeństwa opisanej w publikacji *Mohanty 2006* [27] poddano analizie jedynie punkty końcowe z zakresu parametrów życiowych (*vital parameters*) oraz rezygnacji pacjentów z badania ogółem. Dodatkowe informacje z zakresu analizy bezpieczeństwa (m.in. dotyczące funk-

cji wątroby) zostały przedstawione w formie opisowej. Z uwagi na powyższe przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa z badania CombAT.

Działania niepożądane ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania CombAT dotyczące wystąpienia działań niepożądanych ogółem.

Tabela 5.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)*
CombAT (II A)	DUT+TAM	2 lata	1610	1047*(65)	1,09 (0,94;1,26)
	TAM+PL		1611	1015*(63)	
DUT+TAM vs TAM+PL [16]	DUT+TAM	4 lata	1610	1182**(73)	1,05 (0,90; 1,23)
	TAM+PL		1611	1167**(72)	
CombAT (II A)	DUT+TAM	2 lata	1610	1047*(65)	1,05 (0,90; 1,21)
	DUT+PL		1623	1039*(64)	
DUT+TAM vs DUT+PL [16]	DUT+TAM	4 lata	1610	1182**(73)	1,03 (0,88; 1,21)
	DUT+PL		1623	1182**(73)	

* obliczono w analizie efektywności klinicznej na podstawie dostępnych danych [16];

**dane zaczerpnięte z protokołu do badania CombAT z rejestru badań klinicznych GSK [22].

W badaniu CombAT wykazano, że pomiędzy grupami nie wystąpiły różnice istotne statystycznie, wobec czego w modelu nie ujęto działań niepożądanych, jako efektu nie wpływającego różniaco na porównywane technologie medyczne.

Ciężkie działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia dane o wystąpieniu ciężkich działań niepożądanych (wyniki badania CombAT).

Tabela 6.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)*
CombAT (II A)	DUT+TAM	2 lata	1610	193*(12)	0,91 (0,74; 1,13)
	TAM+PL		1611	209*(13)	
DUT+TAM vs TAM+PL [16]	DUT+TAM	4 lata	1610	303**(19)	0,84 (0,71; 1,00)
	TAM+PL		1611	348**(22)	
CombAT (II A)	DUT+TAM	2 lata	1610	193*(12)	1,0 (0,80; 1,24)
	DUT+PL		1623	195*(12)	
DUT+TAM vs DUT+PL [16]	DUT+TAM	4 lata	1610	303**(19)	0,88 (0,74; 1,05)
	DUT+PL		1623	339**(21)	

* obliczono w analizie efektywności klinicznej na podstawie dostępnych danych [16];

** dane zaczerpnięte z protokołu znajdującego się na stronie internetowej: www.clinicaltrials.gov; szczegóły w analizie efektywności klinicznej [16].

Analiza efektywności klinicznej [16] wykazała, że dla porównań DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL, brak jest statystycznie istotnych różnic w wystąpieniu ciężkich działań niepożądanych. Przy porównaniu DUT+TAM vs TAM+PL różnica jest na granicy istotności statystycznej, jednak w niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto brak różnic pomiędzy porównaniami. Potencjalna różnica byłaby różnicą na niekorzyść technologii opcjonalnej (TAM+PL; przy stosowaniu TAM+PL stwierdzono wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w 4-letnim okresie obserwacji: 22% vs 19%), w związku z czym przyjęcie braku różnic jest założeniem konserwatywnym (tj. założeniem na niekorzyść politerapii DUT+TAM).

Działania niepożądane związane z leczeniem

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania CombAT dotyczące wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Tabela 7.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n*(%)	OR* (95% CI)*
CombAT (II A)	DUT+TAM	2 lata	1610	386 (24)	1,65 (1,38; 1,98)
	TAM+PL		1611	258 (16)	
DUT+TAM vs TAM+PL [16]	DUT+TAM	4 lata	1610	451 (28)	1,66 (1,40; 1,97)
	TAM+PL		1611	306 (19)	
CombAT (II A)	DUT+TAM	2 lata	1610	386 (24)	1,44 (1,21; 1,71)
	DUT+PL		1623	292 (18)	
DUT+TAM vs DUT+PL [16]	DUT+TAM	4 lata	1610	451 (28)	1,46 (1,24; 1,73)
	DUT+PL		1623	341 (21)	

* obliczono w analizie efektywności klinicznej na podstawie dostępnych danych [16].

W badaniu CombAT oceniono, że ze stosowaniem politerapii DUT+TAM wiąże się większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Rak prostaty

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania CombAT w ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia raka prostaty.

Tabela 8.
Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia raka prostaty; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)*
CombAT (II A)	DUT+TAM	2 lata	1610	21 (1,30)	0,81 (0,43; 1,50)
	TAM+PL		1611	26 (1,61)	
DUT+TAM vs TAM+PL [16]	DUT+TAM	4 lata	1610	37 (2,30)	0,58 (0,37; 0,89)
	TAM+PL		1611	63 (3,90)	
CombAT (II A)	DUT+TAM	2 lata	1610	21 (1,30)	1,89^ (0,94; 3,80)
	DUT+PL		1623	11 (0,7)	

DUT+TAM vs DUT+PL [16]	DUT+TAM	4 lata	1610	37 (2,30)	0,89 (0,55; 1,42)
	DUT+PL		1623	42 (2,6)	

^ obliczono metodą Peto[16];

* obliczono w analizie efektywności klinicznej na podstawie dostępnych danych [16].

W badaniu CombAT stwierdzono statystycznie istotne mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia raka prostaty przy stosowaniu DUT+TAM w porównaniu z TAM+PL w okresie 4 lat. W opinii eksperta medycznego „Analiza leczenia raka stercza jest znacznie bardziej skomplikowana. Najczęściej nie jest to jedna metoda, ale sekwencja sposobów leczenia.” Analiza kosztów leczenia raka prostaty byłaby skomplikowana, a uwzględnienie jej w niniejszej analizie ekonomicznej odbyłoby się z korzyścią dla politerapii DUT+TAM (poprzez zwiększenie kosztów wynikających ze stosowania technologii opcjonalnej TAM). W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analizy kosztów leczenia raka prostaty, co jest założeniem konserwatywnym (na niekorzyść politerapii DUT+TAM), gdyż koszty leczenia raka prostaty byłyby większe przy zastosowaniu politerapii TAM (ponieważ, jak wykazano w badaniu CombAT, prawdopodobieństwo wystąpienia raka prostaty jest większe u pacjentów TAM+PL w porównaniu do DUT+TAM). Należy również zwrócić uwagę, że w zagranicznych analizach ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania politerapii DUT+TAM rak prostaty również nie został uwzględniony w modelach (Antonanzas 2011 [8], Bjerklund 2012 [9]).

Śmiertelność

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zgonów zaobserwowaną w 4-letnim okresie obserwacji badania CombAT.

Tabela 9.
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon, okres obserwacji 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)*	OR* (95% CI)*
CombAT (II A) [16]	DUT+TAM	4 lata	1610	40 (2)	-
	TAM+PL		1611	46 (3)	0,87 (0,55; 1,36)
	DUT+PL		1623	39 (2)	1,03 (0,65; 1,66)

* obliczono w analizie efektywności klinicznej na podstawie dostępnych danych [16];

W badaniu CombAT nie wykazano różnic istotnych statystycznie w liczbie zgonów. Należy zwrócić uwagę, że roczne prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny w wieku 66 lat, wynosi 2,747% (Tabelle trwania życia [6]), co jest generalnie wartością wyższą niż odsetek zgonów w badaniu CombAT. Powyższe może prowadzić do błędnego wniosku, że śmiertelność w populacji mężczyzn z BPH jest mniejsza niż w populacji całkowitej mężczyzn. Wobec powyższego w modelu jako dane dotyczące śmiertelności przyjęto większe prawdopodobieństwa zgonu, tj. dane GUS [6] (zobacz Tabela 47, str. 130).

4.2.3. Użyteczności

Dane dotyczące użyteczności pochodzą z przeprowadzonego, na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej, przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia odpowiednich dla przyjętego modelu Markowa. Spośród odnalezionych danych w analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności zależne zarówno od liczby punktów w skali IPSS jak i od wieku chorego, co pozwoliło uwzględnić wpływ objawów BPH oraz wieku na jakość życia. Inne odnalezione wartości użyteczności były zależne jedynie od liczby punktów w skali IPSS.

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.

Tabela 10.
Użyteczności stanów zdrowia dla BPH przyjęte w analizie podstawowej

Stan	Użyteczność	Źródło
Metoda 1. Model regresji liniowej użyteczność równa $=stała + (-0,009) \times IPSS + (-0,006) \times wiek + (-0,097) \times \text{czynniki neuropsychiatryczne} + (-0,035) \times \text{ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych}$		
stała	1,096 (95% CI: 0,942; 1,250)	Fourcade 2012 [41]
IPSS	-0,009 (95% CI: -0,012; -0,007)	
wiek	-0,006 (95% CI: -0,007; -0,004)	
Czynniki neuropsychiatryczne (tak vs nie)	-0,097 (95% CI: -0,139; -0,055)	
ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (tak vs nie)	-0,035 (95% CI: -0,067; -0,003)	

* w publikacji Fourcade 2012 [41] nie podano danych szczegółowych odnośnie odsetka pacjentów z czynnikami neuropsychiatrycznymi lub ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w związku z powyższym w analizie ekonomicznej przyjęto odsetki 50% dla tych parametrów; w analizie wrażliwości nie modyfikowano tych wartości, co wynikało z przyjęcia w analizie wrażliwości innych metod wyznaczenia użyteczności, stanowiących szeroki zakres zmienności użyteczności.

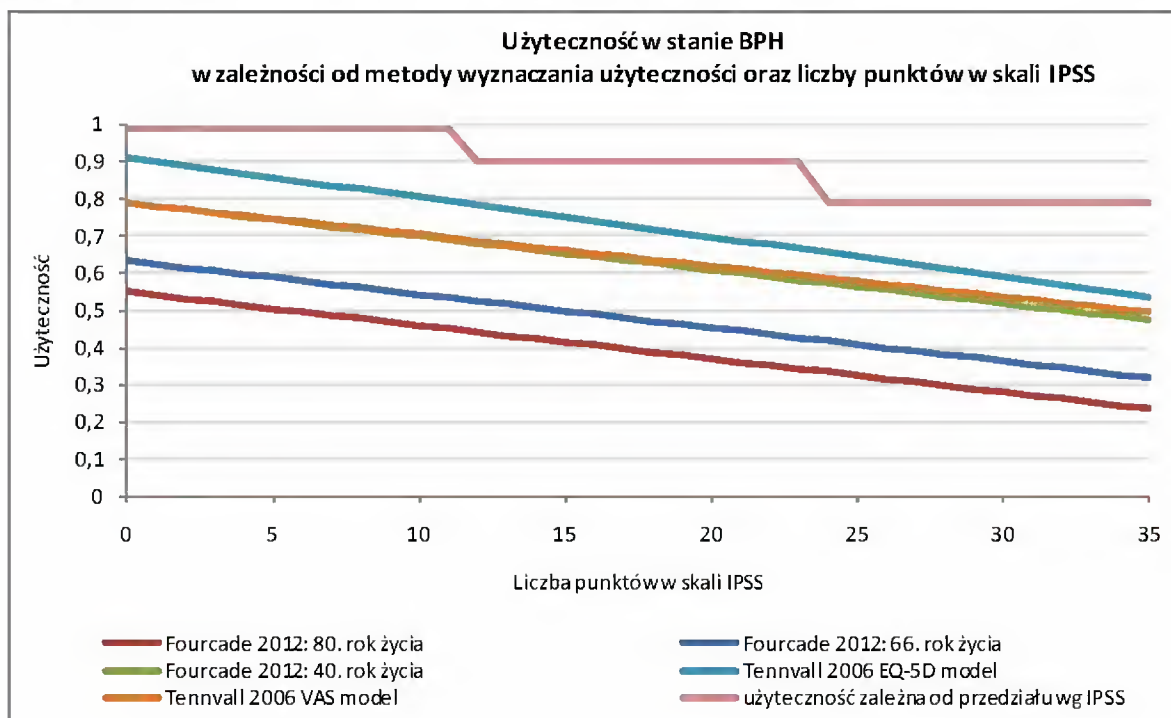
W związku z odnalezieniem znacznie różniących się metod wyznaczania użyteczności, oraz wobec faktu, że użyteczności stanów zdrowia stanowią jeden z kluczowych czynników wpływających na wyniki zdrowotne, w analizie wrażliwości wykorzystano alternatywne założenia dotyczące użyteczności (zobacz tabela poniżej).

Tabela 11.
Użyteczności stanów zdrowia dla BPH rozważane w analizie wrażliwości.

Stan	Użyteczność	Źródło
Metoda 2. użyteczność (w skali EQ-5D) zależna od IPSS	$0,9129 \times \exp(-0,0107 \times IPSS)$	Tennvall 2006 [40]
Metoda 3. użyteczność (w skali VAS) zależna od IPSS	$0,7892 \times \exp(-0,0084 \times IPSS)$	Tennvall 2006 [40]
Metoda 4. Użyteczność zależna od przedziału, w którym znajduje się liczba punktów w skali IPSS		
BPH	IPSS: 0-11	0,99 Antonanzas 2011 [8] Bjerklund 2012 [9]
	IPSS: 12-23	0,90 Antonanzas 2011 [8] Bjerklund 2012 [9]
	IPSS: 24-35	0,79 Antonanzas 2011 [8] Bjerklund 2012 [9]

Użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej (Fourcade 2012 [41]) przyjmują mniejsze wartości od tych przyjętych w analizie wrażliwości (zobacz Wykres 1), co można uzasadnić uwzględnieniem w analizie podstawowej uzależnienia jakości życia od wieku pacjenta (im starszy pacjent, tym niższa użyteczność stanu zdrowia).

Wykres 1.
Użyteczność w stanie BPH w zależności od metody wyznaczania użyteczności oraz liczby punktów w skali IPSS



Dla wieku pacjenta 44 lata, metoda wyznaczania użyteczności przyjęta w analizie podstawowej skutkuje wartościami bardzo zbliżonymi do Metody 3. (użyteczność w skali VAS zależna od IPSS) (linie pomarańczowa i zielona na powyższym wykresie).

W poniższej tabeli przedstawiono użyteczności pozostałych stanów zdrowia ujętych w modelu: ostrego zatrzymania moczu, zabiegu chirurgicznego, okresu po zabiegu chirurgicznym oraz zgonu. W analizie podstawowej przyjęto użyteczności wykorzystane w publikacjach przedstawiających wyniki analiz ekonomicznych dla technologii medycznej DUT+TAM.

Tabela 12.
Użyteczności stanów zdrowia innych niż BPH przyjęte w analizie ekonomicznej.

Stan	Użyteczność	Źródło
AUR	0,25	Antonanzas 2011 [8] Bjerklund 2012 [9]
Zabieg chirurgiczny	0,25	Antonanzas 2011 [8] Bjerklund 2012 [9]
Po zabiegu chirurgicznym	użyteczność jak w BPH dla danej technologii medycznej	Własne założenie konserwatywne
Zgon	0	Antonanzas 2011 [8] Bjerklund 2012 [9]

Użyteczności stanów „AUR” i „Zabieg chirurgiczny” przyjęto zgodnie z użytecznościami przyjętymi w zagranicznych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania politerapii

DUT+TAM: Antonanzas 2011 [8], Bjerklund 2012 [9]. Użyteczność w stanie „Po zabiegu chirurgicznym” przyjęto na poziomie użyteczność jak w BPH dla danej technologii medycznej (np. dla opcji terapeutycznej TAM w stanie „Po zabiegu chirurgicznym” przyjęto wartości użyteczności jak dla stanu „BPH” dla tej opcji terapeutycznej). Założenie to jest analogiczne do założeń w analizach Antonanzas 2011 [8], Bjerklund 2012 [9], gdzie przyjęto, że po zabiegu chirurgicznym użyteczność będzie równa użyteczności w stanie BPH albo minimalnie mniejsza od użyteczności w stanie BPH. W niniejszej analizie dla stanu BPH przyjęto użyteczności wyznaczone metodą inną niż w analizach Antonanzas 2011 [8] i Bjerklund 2012 [9], gdzie przyjęto stałe użyteczności w czasie zależne jedynie od liczby punktów w skali IPSS, podczas gdy w niniejszym opracowaniu przyjęto regułę uzależniającą użyteczność zarówno od liczby punktów w skali IPSS jak i od wieku. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia dotyczące użyteczności. Zakresy zmienności użyteczności, wraz z uzasadnieniem przyjętych zakresów, zawiera Tabela 23, str. 44.

4.2.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

4.2.4.1. Koszty farmakoterapii

W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt produktów leczniczych finasterydu, tamsulozyny oraz dutasterydu. W obliczeniach wykorzystano koszty zagregowane do grup leków według części składowych leków. Koszty zagregowane obliczono jako średnie ważone koszty DDD poszczególnych leków z danej grupy z wagami wyrażonymi udziałem w liczbie zrefundowanych DDD danego leku w stosunku do całej grupy. Koszty leków zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 roku [4]. Dane o liczbie zrefundowanych DDD leków zaczerpnięto z Komunikatów DGL [5]. Wielkości DDD zaczerpnięto ze strony WHO (szczegóły w analizie wpływu na budżet [17]). Poniższa tabela przedstawia wyniki oszacowań kosztów (w związku z obszernością danych, których umieszczenie w niniejszym dokumencie zajęłoby kilkadziesiąt stron, nie zaprezentowano danych pierwotnych, które szczegółowo przedstawione są w analizie wpływu na budżet [17]).

Tabela 13
Średni koszt DDD grup leków według części

Grupa leków	NFZ: koszt DDD [zł]			Pacjent: koszt DDD [zł]		
	Średnia	min	max	Średnia	min	max
Tamsulozyna*	0,77	0,68	0,78	0,25	0,11	0,71
Finasteryd*	0,91	0,86	0,91	0,24	0,11	0,95
Dutasteryd	0,00*	brak danych	brak danych	4,59*	brak danych	brak danych

* obliczenia przeprowadzone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2012 r. [4] oraz Komunikatu DGL (za okres od stycznia do listopada 2012; [5]). Dane pierwotne oraz szczegóły obliczeń przedstawiono Kalkulatorze do analizy wpływu na budżet [17] w arkuszach „Obw_MZ” oraz „DGL_11_2012”;

** na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna, produkt leczniczy Avodart® (dutasteryd): 137,58 zł/opakowania zawierające 30 kapsułek a 0,5 mg [36], DDD= 0,5 mg; DDD na podstawie danych WHO http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=G04CB&showdescription=no (ostatni dostęp 25.03.2013).

Cenę produktu leczniczego Duodart® (zawierającego 0,5 mg dutasteredu i 0,4 mg tamsulozyny) uzyskano od zlecniodawcy przeprowadzenia niniejszej analizy, firmy GSK Services Sp. z o.o. W poniższej tabeli przedstawiono krótką charakterystykę opakowania jednostkowego produktu leczniczego Duodart® wraz z ceną zbytu netto za opakowanie jednostkowe.

Tabela 14
Cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Duodart®

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]
Duodart®	kapsułki twarde	0,5 mg dutasteredu i 0,4 mg tamsulozyny	30 kapsułek	██████████

W jednym opakowaniu produktu leczniczego Duodart® znajduje się 30 kapsułek, co jest wystarczające na 30 dni terapii. ██████████

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację ceny detalicznej, odpłatności pacjenta oraz kwoty refundacji NFZ za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Duodart®.

Tabela 15
Produkt leczniczy Duodart®: wyznaczenie ceny detalicznej

rok	cena zbytu netto (ex-factory) [zł]	podatek VAT	urzędowa cena zbytu /cena producenta + VAT [zł]	marża hurtowa leku [3]	cena hurtowa leku [zł]	liczba DDD /opakowanie	cena hurtowa leku stanowiącego podstawę limitu, uwzględniająca liczbę DDD leku [zł]	marża detaliczna [zł]	cena detaliczna [zł]
2013	██████████	8%	██████████	6%	██████████	30,00	██████████	██████████	██████████
2014	██████████	8%	██████████	5%	██████████		██████████	██████████	██████████

Cena detaliczna opakowania jednostkowego refundowanego produktu leczniczego Duodart® w roku 2013 wynosiłaby ██████████ zł, natomiast w latach następnych - ██████████ zł.

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji NFZ za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Duodart®.

Tabela 16
Produkt leczniczy Duodart®: odpłatność pacjenta oraz kwota refundacji

Rok	Odpłatność pacjenta	Zapłata pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]	Koszt DDD pacjenta [zł]	Koszt DDD dla NFZ [zł]
2013	■	■	■	■	■
2014	■	■	■	■	■

Kwota refundacji za DDD produktu leczniczego Duodart® w roku 2013 wynosić będzie ■ zł, natomiast w latach następnych będzie to kwota ■ zł. Dopłata pacjenta w przeliczeniu na DDD w roku 2013 wyniesie ■ zł, w latach kolejnych będzie to kwota ■ zł.

■

■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji [3] marża hurtowa dla leków refundowanych zostanie obniżona z poziomu 6% w roku 2013 do 5% w roku 2014 i latach następnych. W niniejszej analizie przyjęto w horyzoncie analizy stałą marżę hurtową na poziomie 6% (zobacz Tabela 15, str. 29),

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 70% na podstawie badania *DiSantostefano 2006* [37]. Oznacza to, że pacjent przyjmuje średnio 70% zalecanych dziennych dawek danego leku w ciągu roku. Współczynnik *compliance* przyjęto na takim samym poziomie dla DUT+TAM, TAM, DUT i FIN+TAM. Przyjęta wartość jest zgodna z zakresem przedstawianym w literaturze 60%-73% [38]. W analizie wrażliwości wartość *compliance* poddano odpowiednim zmianom (zobacz Tabela 22, str. 37).

4.2.4.2. Koszty świadczeń

Koszty monitorowania

Leczenie objawów łagodnego przerostu prostaty wymaga regularnego monitorowania stanu zdrowia pacjentów w poradni urologicznej lub POZ. W poniższej tabeli przedstawiono najczęściej wykonywane badania monitorujące (wraz z podaniem częstości) stan zdrowia mężczyzn z umiarkowanymi i ciężkimi objawami BPH, przyjęte na podstawie publikacji *van Exel 2006* [33].

Tabela 18.
Rodzaje testów oraz wizyty w poradniach związane z monitorowaniem leczenia BPH; na podstawie badania van Exel 2006

Rodzaj testu / rodzaj poradni	Odsetek pacjentów / częstość	Wycena świadczenia	Źródło, komentarz
Stężenie kreatyniny	39%	7 pkt	Świadczenie: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* Źródła: załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012r., załącznik nr 7 do zarządzenia nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.
PSA	79%		Na podstawie załącznika nr 7 do zarządzenia nr 71/2012/DSOZ W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu: konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5
Badanie przezodbytnicze stercza	99%		Świadczenia <u>Stężenie kreatyniny</u> M37 Kreatynina; W1 Lista podstawowa <u>PSA</u> I61 Antygen swoisty dla stercza (PSA) całkowity; W1 Lista podstawowa <u>Ultrasonografia (nadłonowa lub przezodbytnicza - TRUS)</u>
Ultrasonografia (nadłonowa lub przezodbytnicza - TRUS)	11%		88.741 USG transrektalne: W2 Badania dodatkowe - grupa 1 <u>Ultrasonografia (przez powłoki brzuszne - TAUS)</u> 88.752 USG nerek, moczowodów, pęcherza moczowego, 88.763 USG gruczołu krokowego; W1 Lista podstawowa
Ultrasonografia (przez powłoki brzuszne - TAUS)	83%		
Uroflometria cewkowa	42%	10 pkt	Wycena na podstawie: załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012r. Test zakwalifikowany do świadczenia W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu, 5.30.00.0000017 (konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W9 lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W10 lub konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W8 Lista: W10 Badania dodatkowe - grupa 9 ICD-9 Ranga ICD-9 89.202 Uroflowmetria z oceną ultrasonograficzną objętości moczu zalegającego w pęcherzu po mikcji Zakwalifikowanie do świadczenia na podstawie: Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych załącznik nr 7 do zarządzenia nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.

Rodzaj testu /rodzaj poradni	Odsetek pacjentów /częstość	Wycena świadczenia	Źródło, komentarz
POZ	5,6% / 1 wizyta na rok		Stawka kapitacyjna
Poradnia urologiczna	100% / 2,2 wizyty na rok (2 - 5)	8,94 zł/pkt (min: 7,70; max 9,90)	Odsetek/częstość: van Exel 2006 [33] Cena punktu: średnia cena punktu w Polsce, Informator o umowach NFZ [31] stan na dzień 08.01.2013 r.
Łączny roczny koszt	175,22 zł = (2,2 (2,2 wizyty/rok) × 7 pkt + 0,42 × 10 pkt) × 8,94 zł/pkt		Obliczenia na podstawie powyższych danych

* w związku z brakiem dokładnych danych, pozwalających wyznaczyć u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne możliwe kombinacje badań, przyjęto świadczenie W12 (konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2).

Założono, że w ramach pierwszej wizyty w roku w poradni urologicznej, tj. świadczenia specjalistycznego wykonywane są badania stężenia kreatyniny, PSA, badanie przezodbytnicze stercza oraz badania ultrasonograficzne i uroflometria cewkowa. Wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej rozliczane są za pomocą stawki kapitacyjnej (koszt nieujęty w niniejszej analizie). Na podstawie Tabela 18, obliczono średni roczny koszt monitorowania leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego: **175,22 zł**.

Dane, które zawiera Tabela 18, pochodzące z badania van Exel 2006 [33], określają schemat monitorowania terapii BPH w Polsce na podstawie informacji o 1823 pacjentach włączonych do badania. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (dane personalne w tabeli z autorami niniejszego opracowania) rzeczywista praktyka różni się w znacznym stopniu od zaleceń medycznych. W poniższej tabeli przedstawiono schemat monitorowania pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami BPH według informacji uzyskanych od eksperta klinicznego (w drodze konsultacji).

Tabela 19.
Schemat monitorowania BPH; na podstawie opinii eksperta klinicznego

Rodzaj testu /rodzaj poradni	Odsetek pacjentów /częstotliwość	Wycena świadczenia	Źródło /komentarz
1 wizyta: USG, badanie przepływu, PSA	100%	7 pkt	Świadczenie: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Źródła: załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012r., załącznik nr 7 do zarządzenia nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.
2 wizyta: ocena objawów (IPSS) - po 3-6 miesiącach	80%	3,5 pkt	Świadczenie: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu Źródła: załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012r., załącznik nr 7 do zarządzenia nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.

Rodzaj testu /rodzaj poradni	Odsetek pacjentów /częstotliwość	Wycena świadczenia	Źródło /komentarz
3 wizyta: ocena zalegania moczu, PSA, przepływ - raz do roku	80%	7 pkt	Świadczenie: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu Źródła: załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012r., załącznik nr 7 do zarządzenia nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.
Poradnia urologiczna	-	8,94 zł/pkt (min: 7,70; max 9,90)	Cena punktu: średnia cena punktu w Polsce, Informator o umowach NFZ [31] stan na dzień 08.01.2013 r.
Łączny roczny koszt	137,68 zł = (100% × 7 pkt + 80% × 3,5 pkt + 80% × 7 pkt) × 8,94 zł/pkt		Obliczenia na podstawie powyższych danych

Oszacowany, na podstawie opinii eksperta klinicznego, roczny koszt monitorowania pacjenta wynosi **137,68 zł**. Całość kosztów monitorowania ponosi płatnik publiczny za świadczenia zdrowotne (NFZ).

W analizie podstawowej, jako roczny koszt monitorowania przyjęto kwotę 137,68 zł. W analizie wrażliwości przyjęto zakres zmienności $\pm 50\%$ kwoty z analizy podstawowej, tj. przyjęto zakres szerszy niż wynikałoby z alternatywnych oszacowań (na podstawie Tabela 18) lub alternatywnych wycen punktu rozliczeniowego w poradni urologicznej.

Koszty ostrego zatrzymania moczu (koszty AUR)

Ostre zatrzymanie moczu (AUR) to nagła, bolesna niezdolność do opróżnienia pęcherza moczowego. Objawia się między innymi poprzez ból w podbrzuszu, parcie na mocz z jednoczesną nie-
 możliwością mikcji lub oddawaniem niewielkich ilości moczu, wyczuwalnym podczas badania fizykalnego przepełnionym pęcherzem dającym głuchy odgłos opukowy. Według opinii eksperta, leczenie AUR wymaga założenia cewnika, który niekiedy można usunąć po kilku dniach (około 30% pacjentów). Usunięcie cewnika na ogół poprzedza podanie alfablokerów - tzw. TWOC (*trial without catheter*) - u pacjentów dotychczas nieleczonych. Jeśli nie udało się usunąć cewnika po kilku dniach, pacjent wymaga najczęściej leczenia skojarzonego (pacjenci nieleczeni lub stosujący monoterapię) lub leczenia operacyjnego (TURP, adenomectomy) - pacjenci leczeni od dłuższego czasu (co najmniej kilka lat) leczeniem skojarzonym. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego cewnikowanie pacjenta odbywa się w ramach procedury ambulatoryjnej i w większości przypadków nie wymaga hospitalizacji chorego. W poniższej tabeli przedstawiono listę świadczeń związanych z cewnikowaniem pacjenta (lista została skonsultowana z ekspertem klinicznym).

Tabela 20.
Świadczenia związane z leczeniem AUR

Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Źródło/komentarz
Wprowadzenie na stałe cewnika do pęcherza moczowego Kod grupy: Z102	10 pkt	Świadczenia na podstawie: Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012r.
Usunięcie cewnika z moczowodu i z ureterotomii Kod grupy: Z27	3,5 pkt	
Urolog	8,94 zł/pkt (min: 7,70; max 9,90)	Cena punktu: średnia cena punktu w Polsce, Informator o umowach NFZ [31] stan na dzień 08.01.2013 r.
Łączny roczny koszt	120,69 zł = 8,94 zł/pkt × (3,5 pkt + 10 pkt)	Obliczenia na podstawie powyższych danych

W analizie podstawowej, jako roczny koszt leczenia ostrego zatrzymania moczu przyjęto kwotę **120,69 zł**. Całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny za świadczenia opieki zdrowotnej (NFZ). W analizie wrażliwości przyjęto zakres zmienności $\pm 50\%$ kwoty z analizy podstawowej, tj. przyjęto zakres szerszy niż wynikałoby z alternatywnych wycen punktu rozliczeniowego w poradni urologicznej.

Koszty interwencji chirurgicznej

Pomimo stosowanej farmakoterapii leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego może wymagać interwencji chirurgicznej. Na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym przyjęto, że interwencja chirurgiczna wiąże się ze świadczeniami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Świadczenia związane z interwencją chirurgiczną

Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Źródło/komentarz
L32 Otwarte zabiegi gruczołu krokowego i pęcherza moczowego (5.51.01.0011032) a grupa bazowa		
ICD-9		
60.31 Wycięcie stercza (prostatektomia) nadłonowa metodą otwartą	Wartość punktowa hospitalizacja: 102 pkt	Wycena na podstawie: Załącznik nr 1 oraz Załącznik nr 12 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.
60.41 Usunięcie operacyjne gruczolaka stercza (adenomektomia) z dostępu załonowego zewnątrzpęcherzowego	Wartość punktowa - hospitalizacja planowa: 97 pkt	
60.42 Wycięcie stercza (prostatektomia) bez limfadenektomii miednicznej z dostępu załonowego	Wartość punktowa - "leczenie jednego dnia": brak	
60.623 Całkowita ablacja stercza metodą kriochirurgii (RCSA)		
60.624 Wycięcie stercza (prostatektomia) bez limfadenektomii miednicznej z dostępu kroczonego	Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja: 27	
60.64 Usunięcie operacyjne gruczolaka stercza (adenomektomia) z dostępu przezpęcherzowego		
60.65 Usunięcie operacyjne gruczolaka stercza (adenomektomia) i usunięcie uchyłku (-ów) pęcherza z dostępu przezpęcherzowego		

Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Źródło/komentarz
60.66 Usunięcie gruczolaka stercza (adenomektomia) załonowe, zewnątrzpęcherzowe laparoskopowo		
L43 Przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (5.51.01.0011043) e wymagane wskazanie procedury z listy procedur L43 oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej L1 ICD-9 60.211 Przezcewkowa ablacja stercza laserem (TULIP) 60.212 Przezcewkowe wyluszczenie gruczolaka stercza laserem (LEP) 60.219 Przezcewkowe laserowe usunięcie gruczołu krokowego przy użyciu prowadzenia ultradźwiękowego (TULIP) - inne 60.22 Przezcewkowa fotoselektywna waporyzacja gruczołu krokowego (PVP) 60.231 Przezcewkowa elektroresekcja stercza (TURP) standardowa (monopolarna) 60.232 Przezcewkowa elektroresekcja stercza bipolarna w 0,9% roztworze NaCl (TURPIS) 60.241 Przezcewkowa waporesekcja stercza (TUVRP) 60.242 Przezcewkowa elektrowaporyzacja stercza (TUVP) 60.25 Przezcewkowa ablacja igłowa stercza (TUNA) 60.261 Przezcewkowa termoterapia stercza falami o częstotliwości radiowej (TURF) 60.262 Przezcewkowa termoterapia mikrofalowa stercza (TUMT) 60.27 Przezcewkowa ablacja alkoholowa stercza (TEAP) 60.291 Przezcewkowe wycięcie płata środkowego gruczołu krokowego 60.293 Przezcewkowe wyluszczenie gruczołu krokowego 60.294 Przezcewkowa prostatektomia - inna niż wymienione 60.295 Przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (TURP)	Wartość punktowa hospitalizacja: 70 pkt Wartość punktowa - hospitalizacja planowa: 67 pkt Wartość punktowa - "leczenie jednego dnia": 63 Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja: brak	Wycena na podstawie: Załącznik nr 1 oraz Załącznik nr 12 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.
L45 Endoskopowe zabiegi gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego (5.51.01.0011044) g wymagane wskazanie procedury z listy procedur L45, procedury z listy dodatkowej L2 oraz rozpoznania zasadniczego z listy dodatkowej L1 ICD-9 59.721 Implantacja kolagenu do moczowodu lub pęcherza moczowego 59.722 Endoskopowe wstrzyknięcie implantu do moczowodu lub pęcherza moczowego 59.723 Implantacja tkanki tłuszczowej do moczowodu lub pęcherza moczowego 60.02 Usunięcie kamieni sterczowych 60.111 Biopsja stercza przezodbytnicza wielomiejscowa 60.32 Wycięcie stercza (prostatektomia) bez limfadenektomii miednicznej laparoskopowo 60.621 Krioablacja stercza 60.622 Kriochirurgia stercza 60.63 Przezodbytnicza ablacja stercza skupioną wiązką fal ultradźwiękowych (HIFU) 60.93 Zabieg naprawczy stercza 60.941 Koagulacja łożyska po wyluszczeniu lub elektroresekcji gruczolaka stercza	Wartość punktowa hospitalizacja: 30 pkt Wartość punktowa - hospitalizacja planowa: 29 pkt Wartość punktowa - "leczenie jednego dnia": 27 pkt Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja: brak	Wycena na podstawie: Załącznik nr 1 oraz Załącznik nr 12 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. (komentarz eksperta: możliwe jednolitości)

Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Źródło/komentarz
Łączny koszt zdarzenia	3 501,33 zł = 52 zł/pkt × (102 pkt + 70 pkt + 30 pkt) / 3	Obliczenia na podstawie powyższych danych

Koszt świadczeń związanych z interwencją chirurgiczną wyznaczono jako średnią arytmetyczną wyceny świadczeń z powyższej tabeli, tj. **3 501,33 zł**.

W analizie podstawowej, jako roczny koszt zabiegu chirurgicznego przyjęto kwotę 3 501,33 zł. Całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny za świadczenia opieki zdrowotnej (NFZ). W analizie wrażliwości przyjęto zakres zmienności $\pm 50\%$ kwoty z analizy podstawowej, tj. przyjęto zakres szerszy niż wynikałoby z uwzględnienia alternatywnych świadczeń.

Koszty działań niepożądanych związanych z leczeniem

W badaniu CombAT oceniono, że ze stosowaniem politerapii dutasteryd + tamsulozyna wiąże się większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem: zaburzenia erekcji, wsteczna ejakulacja, obniżenie libido, zaburzenia ejakulacji, zmniejszenie objętości ejakulatu, utrata libido, zawroty głowy, powiększenie piersi, bolesność sutków, wrażliwość piersi. Przyjęto, że działania niepożądane związane z leczeniem wymagają jednej wizyty specjalistycznej w poradni urologicznej (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, tj. 7 pkt × 8,94 pkt/zł = **62,58 zł**; zobacz Tabela 19, str. 32). W deterministycznej analizie wrażliwości przyjęto, szeroki zakres zmienności $\pm 50\%$ (wartość z analizy podstawowej), w celu zbadania wpływu zmian wartości tego parametru na wyniki analizy.

4.2.5. Parametry modelu – zestawienie

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie wszystkich parametrów wejściowych do modelu.

Wartości parametrów tworzących scenariusze skrajne przedstawiono w Załączniku w rozdziale 8.5 (zobacz: Tabela 48, Tabela 49 oraz Tabela 50, strony 132-135).

Tabela 22.
Zestawienie parametrów uwzględnionych w modelu

Parametr modelu	Wartość/zakładzenie			Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa (wartość średnia)	Deterministyczna analiza wrażliwości	Probabilistyczna analiza wrażliwości (rozkład prawdopodobieństwa)	
Skuteczność kliniczna				
Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu: DUT+TAM	2,2% (36/1610)	Min: 0,0151 Max: 0,0296	Beta(36; 1 574)	Badanie CombAT [23, 26] /dolna (Min) i górna (Max) granica 95% CI* w probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału 0-1**
Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu: TAM	6,8% (109/1611)	Min: 0,0554 Max: 0,0799	Beta(44; 1579)	Badanie CombAT [23, 26] /dolna (Min) i górna (Max) granica 95% CI* w probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału 0-1**
Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu: DUT	Jak dla DUT+TAM Wykazano brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z DUT+TAM [16] (2,7% (44/1623))	Min: 0,0192 Max: 0,0350	Beta(109; 1502)	Badanie CombAT [23, 26] /dolna (Min) i górna (Max) granica 95% CI* w probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału 0-1**
Prawdopodobieństwo wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu: FIN+TAM	Jak dla DUT+TAM	Nie wprowadzono	Jak DUT+TAM	W związku z niezaobserwowaniem punktu końcowego w badaniu <i>Mohanty 2006</i> [27] w horyzoncie 24 tygodni, przyjęto wartości jak dla 4-letniego okresu obserwacji w badaniu CombAT [18-26]; /w związku z brakiem różnic w badaniu <i>Mohanty 2006</i> [27] nie rozważano tego parametru w analizie wrażliwości dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM jako parametru nieróżniącego technologie medyczne
Prawdopodobieństwo przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego: DUT+TAM	2,4% (38/1610)	Min: 0,0162 Max: 0,0310	Beta(38; 1 572)	Badanie CombAT [23, 26] /dolna (Min) i górna (Max) granica 95% CI* w probabilistycznej analizie wrażliwości rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału 0-1**
Prawdopodobieństwo przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego: TAM	7,8% (126/1611)	Min: 0,0651 Max: 0,0913	Beta(56; 1 567)	Badanie CombAT [23, 26] /dolna (Min) i górna (Max) granica 95% CI* w probabilistycznej analizie wrażliwości rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału 0-1**

Parametr modelu	Wartość/zakładzenie			Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa (wartość średnia)	Deterministyczna analiza wrażliwości	Probabilistyczna analiza wrażliwości (rozkład prawdopodobieństwa)	
Prawdopodobieństwo przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego: DUT	Jak dla DUT+TAM Wykazano brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z DUT+TAM [16] (3,5% (56/1623))	Min: 0,0162 Max: 0,0310	Beta(126; 1 485)	Badanie CombAT [23, 26] /dolna (Min) i górna (Max) granica 95% CI* w probabilistycznej analizie wrażliwości rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału 0-1**
Prawdopodobieństwo przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego: FIN+TAM	Jak dla DUT+TAM	Nie wprowadzono	Jak DUT+TAM	W związku z niezaobserwowaniem punktu końcowego w badaniu <i>Mohanty 2006</i> [27] w horyzoncie 24 tygodni, przyjęto wartości jak dla 4-letniego okresu obserwacji w badaniu CombAT [18-26]; /w związku z brakiem różnic w badaniu <i>Mohanty 2006</i> [27] nie rozważano tego parametru w analizie wrażliwości dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM jako parametru nieróżniącego technologie medyczne
Zmniejszenie nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS: DUT+TAM, porównanie z TAM i DUT‡	Wartości średnie: zobacz Tabela 3, str. 21	Wartości średnie ± SE zobacz Tabela 3, str. 21	Normalny(średnia, SE)* Średnia i SE: Tabela 3, str. 21	CombAT (II A); <i>Roehrborn 2010</i> [26], wartości liczbowe przedstawione na wykresie wynikowym /odchylenia o błąd standardowy /rozkład normalny, jako symetryczny wokół średniej
Zmniejszenie nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS: TAM‡	Wartości średnie: zobacz Tabela 3, str. 21	Wartości średnie ± SE zobacz Tabela 3, str. 21	Normalny(średnia, SE)* z Tabela 3, str. 21	CombAT (II A); <i>Roehrborn 2010</i> [26], wartości liczbowe przedstawione na wykresie wynikowym /odchylenia o błąd standardowy /rozkład normalny, jako symetryczny wokół średniej
Zmniejszenie nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS: DUT‡	Wartości średnie: zobacz Tabela 3, str. 21	Wartości średnie ± SE zobacz Tabela 3, str. 21	Normalny(średnia, SE)* z Tabela 3, str. 21	CombAT (II A); <i>Roehrborn 2010</i> [26], wartości liczbowe przedstawione na wykresie wynikowym /odchylenia o błąd standardowy; rozkład normalny, jako symetryczny wokół średniej
Zmniejszenie nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS: FIN+TAM‡	Wartości średnie: zobacz Tabela 4, str. 22	Wartości średnie ± SE zobacz Tabela 4, str. 22	Normalny(średnia, SE)* zobacz Tabela 4, str. 22	<i>Mohanty 2006</i> [27] /odchylenia o błąd standardowy; rozkład normalny, jako symetryczny wokół średniej

Parametr modelu	Wartość/zalożenie			Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa (wartość średnia)	Deterministyczna analiza wrażliwości	Probabilistyczna analiza wrażliwości (rozkład prawdopodobieństwa)	
Zmniejszenie nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS: DUT+TAM, porównanie z FIN+TAM†	Wartości średnie: zobacz Tabela 4, str. 22	Wartości średnie ± SE zobacz Tabela 4, str. 22	Normalny(średnia, SE)* zobacz Tabela 4, str. 22	<i>Mohanty 2006 [27]</i> /odchylenia o błąd standardowy; rozkład normalny, jako symetryczny wokół średniej
Działania niepożądane związane z leczeniem: DUT+TAM	28% (451/1610)	Min: 0,0000 Max: 0,0041	Beta(3,12; 1 606,88)	Badanie CombAT [23, 26] /dolna (Min) i górna (Max) granica 95% CI* w probabilistycznej analizie wrażliwości rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału 0-1**
Działania niepożądane związane z leczeniem: TAM	19% (306/1611)	Min: 0,0005 Max: 0,0061	Beta(5,35; 1 605,65)	Badanie CombAT [23, 26] /dolna (Min) i górna (Max) granica 95% CI* w probabilistycznej analizie wrażliwości rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału 0-1**
Działania niepożądane związane z leczeniem: DUT	21% (341/1623)	Min: 0,0000 Max: 0,0041	Beta(3,12; 1 606,88)	Badanie CombAT [23, 26] /dolna (Min) i górna (Max) granica 95% CI* w probabilistycznej analizie wrażliwości rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału 0-1**
Działania niepożądane związane z leczeniem: FIN+TAM	Jak dla DUT+TAM	Nie wprowadzono	Jak DUT+TAM	W związku z niezaobserwowaniem punktu końcowego w badaniu <i>Mohanty 2006 [27]</i> w horyzoncie 24 tygodni, przyjęto wartości jak dla 4-letniego okresu obserwacji w badaniu CombAT [18-26]; /w związku z brakiem różnic w badaniu <i>Mohanty 2006 [27]</i> nie uważano tego parametru w analizie wrażliwości dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM jako parametru nieróżniącego technologie medyczne
Śmiertelność	Dane GUS zobacz Tabela 47, str. 130	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono	Wartości na podstawie Tablic trwania życia w 2011 r. Głównego Urzędu Statystycznego [6] /nie modyfikowano jako wartości wspólnej dla wszystkich technologii medycznych
Użyteczności				
Użyteczność w stanie BPH†	Metoda 1. Model regresji liniowej Zobacz Tabela 10, str. 26	Metoda 2. użyteczność (w skali EQ-5D) zależna od IPSS Metoda 3. użyteczność (w skali	Dla każdego parametru modelu regresji liniowej: rozkład normalny, gdzie średnia jak w analizie podstawowej, SE=((brzeg górny 95%	<i>Fourcade 2012</i> /odnalezione w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania alternatywne metody wyznaczania użyteczności w zależności od liczby punktów w skali IPSS; probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład normalny ze względu na symetryczność przedziału ufności (95% CI, zobacz

Parametr modelu	Wartość/zakładzenie			Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa (wartość średnia)	Deterministyczna analiza wrażliwości	Probabilistyczna analiza wrażliwości (rozkład prawdopodobieństwa)	
		VAS) zależna od IPSS Metoda 4. Użyteczność zależna od przedziału, w którym znajduje się liczba punktów w skali IPSS Szczegóły: zobacz Tabela 11, str. 26	minus średnia)/1,96)+((średnia minus brzeg dolny))/1,96))/2***	Tabela 10, str. 26)
Użyteczność w stanie AUR	0,25	±50% wartości z analizy podstawowej	Rozkład jednostajny na przedziale (0,25*0,5; 0,25*1,5)	Antonanzas 2011 [8], Bjerklund 2012 [9] /deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład jednostajny na przedziale ujętym w deterministycznej analizie wrażliwości; rozkład jednostajny przyjęto jako rozkład obrazujący największą niepewność odnośnie wartości średniej
Użyteczność w stanie Zabieg chirurgiczny	0,25	±50% wartości z analizy podstawowej	Rozkład jednostajny na przedziale (0,25*0,5; 0,25*1,5)	Antonanzas 2011 [8], Bjerklund 2012 [9] /deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład jednostajny na przedziale ujętym w deterministycznej analizie wrażliwości; rozkład jednostajny przyjęto jako rozkład obrazujący największą niepewność odnośnie wartości średniej
Użyteczność w stanie Po zabiegu chirurgicznym	użyteczność jak w BPH	Min: 0,25 Max: Metoda 1. Model regresji liniowej Zobacz Tabela 10, str. 26; przy założeniu, że liczba punktów w skali IPSS = 0	użyteczność jak w BPH	Założenie własne w oparciu o założenia w analizach Antonanzas 2011 [8], Bjerklund 2012 [9] /wartość min: jak dla zabiegu chirurgicznego, wartość max: jak w Modelu regresji liniowej przy założeniu, że liczba punktów w skali IPSS = 0 /rozkład prawdopodobieństwa dla użyteczności z analizy podstawowej
Użyteczność w stanie Zgon	0	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono	Antonanzas 2011 [8], Bjerklund 2012 [9] /zgodnie z definicją użyteczności przyjęto, że zgonowi odpowiada wartość 0 (zero) [28]

Parametr modelu	Wartość/zalożenie			Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa (wartość średnia)	Deterministyczna analiza wrażliwości	Probabilistyczna analiza wrażliwości (rozkład prawdopodobieństwa)	
Koszty				
Koszt DDD: tamsulozyna [zł]	NFZ: 0,77 pacjent: 0,25	Min NFZ: 0,68 pacjent: 0,11 Max NFZ: 0,78 pacjent: 0,71	Rozkład trójkątny o parametrach: Min, Max, moda (wartość z analizy podstawowej)	Średni koszt DDD wyznaczony jako średnia ważona kosztu DDD (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego [4]) danego leku refundowanego z wagą w postaci liczby zrefundowanych DDD wg Komunikatu DGL [5] /minimalne oraz maksymalne wartości wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4]; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład przyjmujący wartości z przedziału od minimum do maksimum z uwzględnieniem wartości średniej jako najczęściej występującej
Koszt DDD: finasteryd [zł]	NFZ: 0,91 pacjent: 0,24	Min NFZ: 0,86 pacjent: 0,11 Max NFZ: 0,91 pacjent: 0,95	Rozkład trójkątny o parametrach: Min, Max, moda (wartość z analizy podstawowej)	Średni koszt DDD wyznaczony jako średnia ważona kosztu DDD (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego [4]) danego leku refundowanego z wagą w postaci liczby zrefundowanych DDD wg Komunikatu DGL [5] /minimalne oraz maksymalne wartości wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4]; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład przyjmujący wartości z przedziału od minimum do maksimum z uwzględnieniem wartości średniej jako najczęściej występującej
Koszt DDD: dutasteryd [zł]	NFZ: 0,00† pacjent 4,59†	±20%	Rozkład trójkątny o parametrach: Min, Max, moda (wartość z analizy podstawowej)	Średni koszt DDD wyznaczony jako średnia ważona kosztu DDD (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego [4]) danego leku refundowanego z wagą w postaci liczby zrefundowanych DDD wg Komunikatu DGL [5] /w związku z brakiem danych dotyczących zmienności (dostępny jest jeden lek Avodart®), przyjęto szeroki zakres w celu zbadania wpływu zmian na wyniki; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład przyjmujący wartości z przedziału od minimum do maksimum z uwzględnieniem wartości średniej jako najczęściej występującej
Koszt DDD: produkt leczniczy Duodart® [zł]	NFZ: ██████ pacjent: ██████	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono	Na podstawie ceny detalicznej brutto (udostępnionej przez podmiot odpowiedzialny firmę GSK Services Sp. z o. o. /nie modyfikowano w związku z ustawowym ustaleniem ceny
Koszty monitorowania	NFZ: 137,68 zł/rok pacjent: 0 zł	±50%	Rozkład jednostajny na przedziale (wartość podstawowa*0,5; wartość podstawowa*1,5)	Na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym /deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład jednostajny na przedziale ujętym w deterministycznej analizie wrażliwości; rozkład jednostajny przyjęto jako rozkład obrazujący największą niepewność odnośnie wartości średniej

Parametr modelu	Wartość/zalożenie			Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa (wartość średnia)	Deterministyczna analiza wrażliwości	Probabilistyczna analiza wrażliwości (rozkład prawdopodobieństwa)	
Koszty ostrego zatrzymania moczu (koszty AUR)	NFZ: 120,69 zł/epizod pacjent: 0 zł	±50%	Rozkład jednostajny na przedziale (wartość podstawowa*0,5; wartość podstawowa*1,5)	Na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym /deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład jednostajny na przedziale ujętym w deterministycznej analizie wrażliwości; rozkład jednostajny przyjęto jako rozkład obrazujący największą niepewność odnośnie wartości średniej
Koszty interwencji chirurgicznej	NFZ: 3 501,33 zł/epizod pacjent: 0 zł	±50%	Rozkład jednostajny na przedziale (wartość podstawowa*0,5; wartość podstawowa*1,5)	Na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym /deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład jednostajny na przedziale ujętym w deterministycznej analizie wrażliwości; rozkład jednostajny przyjęto jako rozkład obrazujący największą niepewność odnośnie wartości średniej
Koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem	NFZ: 62,58 zł/koszt całkowity pacjent: 0 zł	±50%	Rozkład jednostajny na przedziale (wartość podstawowa*0,5; wartość podstawowa*1,5)	Antonanzas 2011 [8], Bjerklund 2012 [9], wizyta ambulatoryjna (w poradni urologicznej) /deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład jednostajny na przedziale ujętym w deterministycznej analizie wrażliwości; rozkład jednostajny przyjęto jako rozkład obrazujący największą niepewność odnośnie wartości średniej
Inne parametry modelu				
Współczynnik <i>compliance</i>	0,7	Min: 0,6 Max: 1,0	Rozkład trójkątny o parametrach: Min, Max, moda (wartość z analizy podstawowej)	W analizie przyjęto współczynnik <i>compliance</i> na poziomie 70% na podstawie badania DiSantostefano 2006 [37]. Oznacza to, że pacjent przyjmuje średnio 70% zalecanych dziennych dawek leku w ciągu roku. /przyjęty zakres jest zgodny z zakresem przedstawianym w literaturze 60%-73% [38]; wartość minimalna 60% [38], wartość 100% czyli pełne przestrzeganie stosowania (1 DDD/dzień); probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład przyjmujący wartości z przedziału od minimum do maksimum z uwzględnieniem wartości średniej jako najczęściej występującej
Roczne stopy dyskontowe	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	• koszty 0%, wyniki 0% • koszty 5%, wyniki 0% • koszty 5%, wyniki 5%	Nie wprowadzono	Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [1] i Wytyczne AOTM [2] /Wytyczne AOTM [2]

Parametr modelu	Wartość/złożenie			Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa (wartość średnia)	Deterministyczna analiza wrażliwości	Probabilistyczna analiza wrażliwości (rozkład prawdopodobieństwa)	
Horyzont analizy	Dożywotni (30 lat)	<ul style="list-style-type: none"> 4 lata 10 lat 	Nie wprowadzono	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [1] i Wytycznymi AOTM [2] /założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki
Wyjściowa wartość IPSS	16,466	Min: -20% Max: +20% wartości z analizy podstawowej	Normalny(16,466;0,089)	Badanie CombAT [23, 26]/ /założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład normalny o parametrach średnia (wartość z analizy podstawowej) oraz błędzie standardowym (SE) równym średniej arytmetycznej błędów standardowych w grupach leczonych (DUT+TAM=16,6; D=16,4; T=16,4) podzielona przez pierwiastek z łącznej liczebności populacji w badaniu CombAT (4844) [23, 26]; wykorzystano klasyczny wzór na błąd standardowy, SE= SD/pierwiastek(liczebność)
Wiek początkowy pacjenta	66 lat	±10% wartości z analizy podstawowej	Normalny(66; 0,10) tj. SE=0,10	Badanie CombAT [23, 26]/ /założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki; probabilistyczna analiza wrażliwości: rozkład normalny o parametrach średnia (wartość z analizy podstawowej) oraz błędzie standardowym (SE) równym średniej arytmetycznej błędów standardowych w grupach leczonych (DUT+TAM=7,05; D=6,99; T=7) podzielona przez pierwiastek z łącznej liczebności populacji w badaniu CombAT (4844) [23, 26]; wykorzystano klasyczny wzór na błąd standardowy, SE= SD/pierwiastek(liczebność)
Próg opłacalności	105 801 zł/QALY	Nie wprowadzono	Nie wprowadzono	Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [1] (szczegóły w rozdziale 4.1.9, str. 17)

* 95% CI wyznaczony wg wzoru $\text{średnia} \pm 1,96 \times \text{PIERWIASTEK}(\text{średnia} * (1 - \text{średnia}) / \text{liczebność całkowita})$; np. dla prawdopodobieństwa wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu: DUT+TAM 95% CI = $2,2\% \pm \text{PIERWIASTEK}(2,2\% * (1 - 2,2\%) / 1610)$. Jeśli wyznaczony brzeg przedziału ufności był mniejszy od zera albo większy od jedności, przyjęto, odpowiednio, wartość zero albo jeden; (na podstawie http://brain.fuw.edu.pl/edu/STATLAB/Przedzia%C5%82y_ufno%C5%9Bci; ostatni dostęp 15.01.2013 r.)

** Parametry rozkładu Beta(alfa, beta) wyznaczone wzorami: $\text{alfa} = ((\text{średnia}^2) * (1 - \text{średnia}) / (\text{SE}^2))$, $\text{beta} = ((\text{średnia} * (1 - \text{średnia}) / (\text{SE}^2)) - ((\text{średnia}^2) * (1 - \text{średnia}) / (\text{SE}^2)))$, gdzie SE oznacza błąd standardowy i wyrażony jest wzorem $\text{SE} = \text{PIERWIASTEK}(\text{średnia} * (1 - \text{średnia}) / \text{liczebność})$; np. dla prawdopodobieństwa wystąpienia epizodu ostrego zatrzymania moczu: DUT+TAM parametry rozkładu Beta są następujące $\text{alfa} = ((2,2\%^2) * (1 - 2,2\%) / (\text{SE}^2))$, $\text{beta} = (2,2\% * (1 - 2,2\%) / (\text{SE}^2)) - ((2,2\%^2) * (1 - 2,2\%) / (\text{SE}^2))$, gdzie $\text{SE} = \text{PIERWIASTEK}(2,2\% * (1 - 2,2\%) / 1610)$; wzory w oparciu o metodę wykorzystywaną w oprogramowaniu TreeAge®; <http://installers.treeage.com/treeagepro/TP2012/TreeAgePro-2012-Manual.pdf>; ostatni dostęp 15.01.2013 r.)

‡ W związku z dużą ilością danych, odwołano się do pierwotnej tabeli zawierającej dane wykorzystane w modelu.

*** Błąd standardowy (SE) obliczony na podstawie wzoru na 95% CI przy rozkładzie normalnym cechy „średnia $\pm 1,96 \times \text{PIERWIASTEK}(\text{średnia} * (1 - \text{średnia}) / \text{liczebność całkowita})$ ”, gdzie SE = $\text{PIERWIASTEK}(\text{średnia} * (1 - \text{średnia}) / \text{liczebność całkowita})$; wzory na podstawie wzoru na 95% CI (zobacz odnośnik *).

† Na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna, Avodart® (dutasteryd): 137,58 zł/opakowania zawierające 30 kapsułek a 0,5 mg [36], DDD= 0,5 mg; DDD na podstawie danych WHO http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=G04CB&showdescription=no (ostatni dostęp 14.01.2013).

4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji: DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT

W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla porównania DUT+TAM vs TAM oraz DUT+TAM vs DUT przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 30 letniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu Markowa.

Tabela 23.
Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT

Parametr	DUT+TAM	DUT	TAM
Wyniki zdrowotne			
Wzrost			
Waga			
CIŚNIENIE KROWE			
Współczynnik ICUR			
Koszty			
Koszt całkowity			
Koszt zdrowotny			
Koszt niezdrowotny			
Koszt całkowity			
Współczynnik ICUR			
ICUR całkowity			
ICUR zdrowotny			
ICUR niezdrowotny			
ICUR całkowity			

Parametr	DUT+TAM	DUT	TAM
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Struktura kosztów dla porównania DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT została przedstawiona na poniższych wykresach.



Wykres 3.



Wykres 4.



Wykres 5.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wykres 6.
Struktura wyników zdrowotnych dla porównania DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT



[Redacted text block]

4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność: DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT

4.4.1. Analiza podstawowa DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (30 lat), w przeliczeniu na jednego pacjenta, przedstawiono dla porównania DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT. Koszty oszacowano z perspektywy NFZ [Redacted]

Tabela 24.
Wyniki analizy koszty-użyteczność ; porównanie DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT; perspektywa NFZ

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy NFZ+pacjent.

Tabela 25.
Wyniki analizy koszty-użyteczność ; porównanie DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT; perspektywa NFZ+pacjent

[Redacted text block]

4.4.2. Analiza wrażliwości: DUT+TAM vs TAM, vs DUT

4.4.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości: DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT z perspektywy NFZ zestawiono w poniższej tabeli.

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

Tabela 28.

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

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

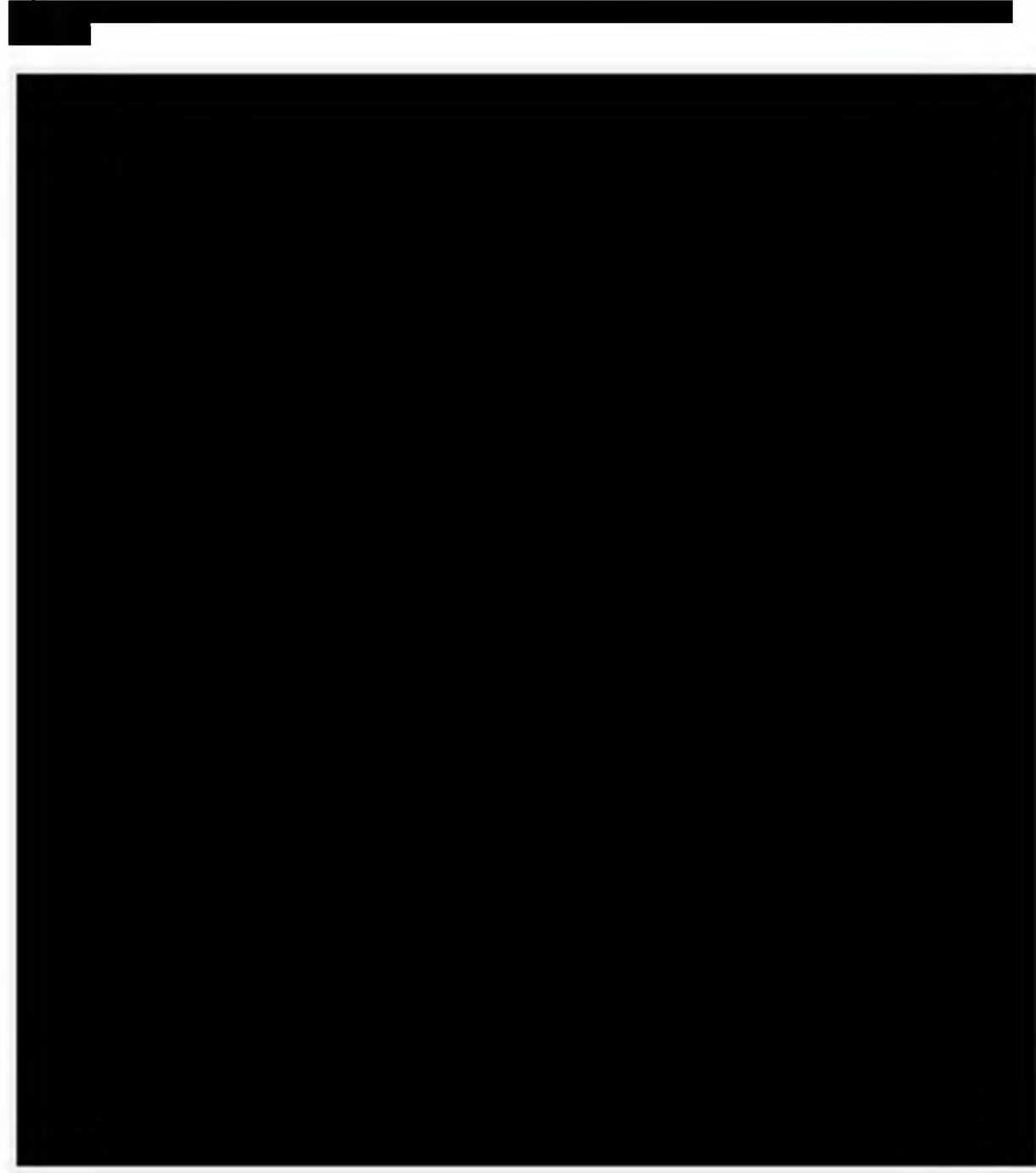
Tabela 29.

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

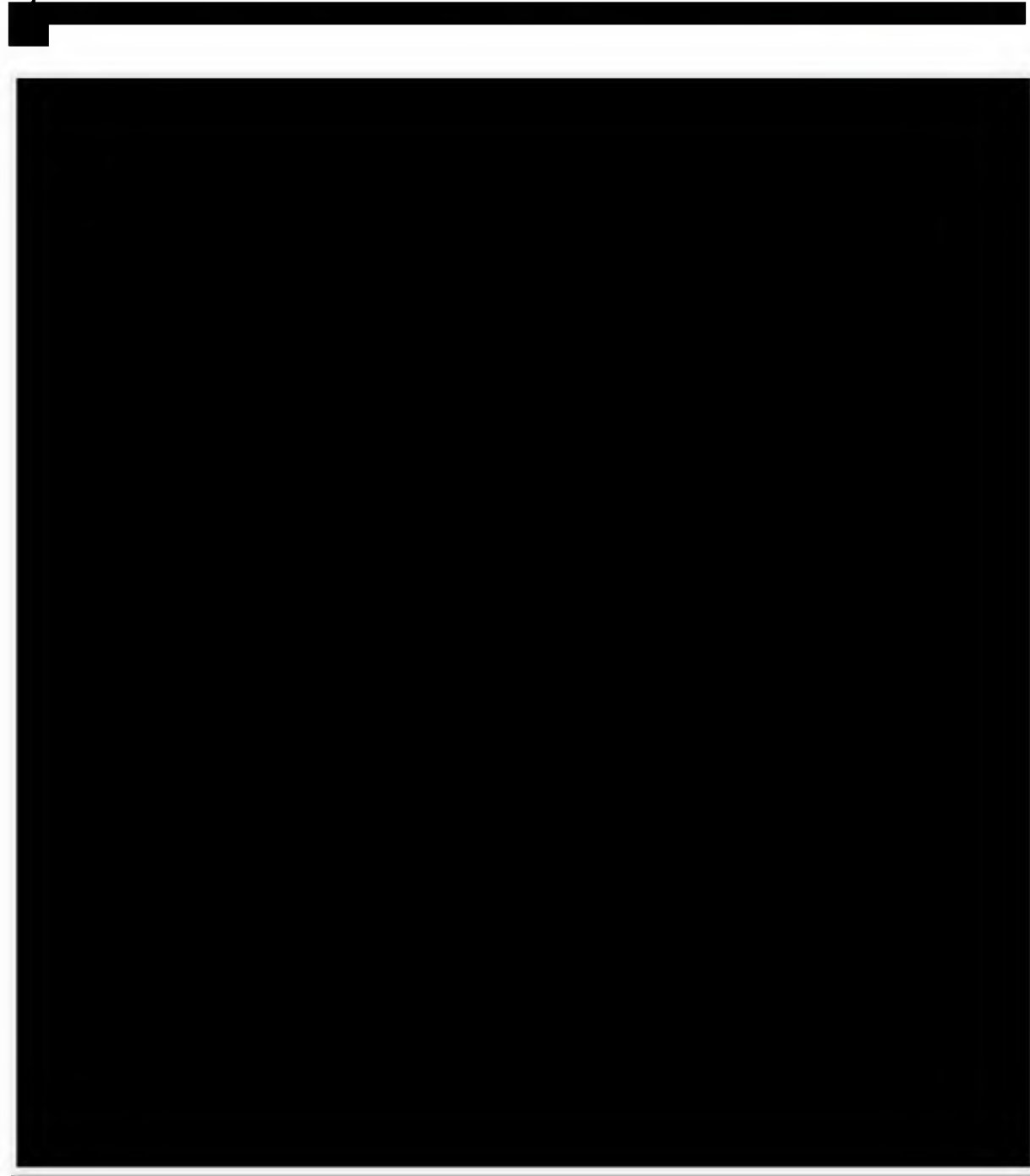
		
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												
...												

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		■	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			

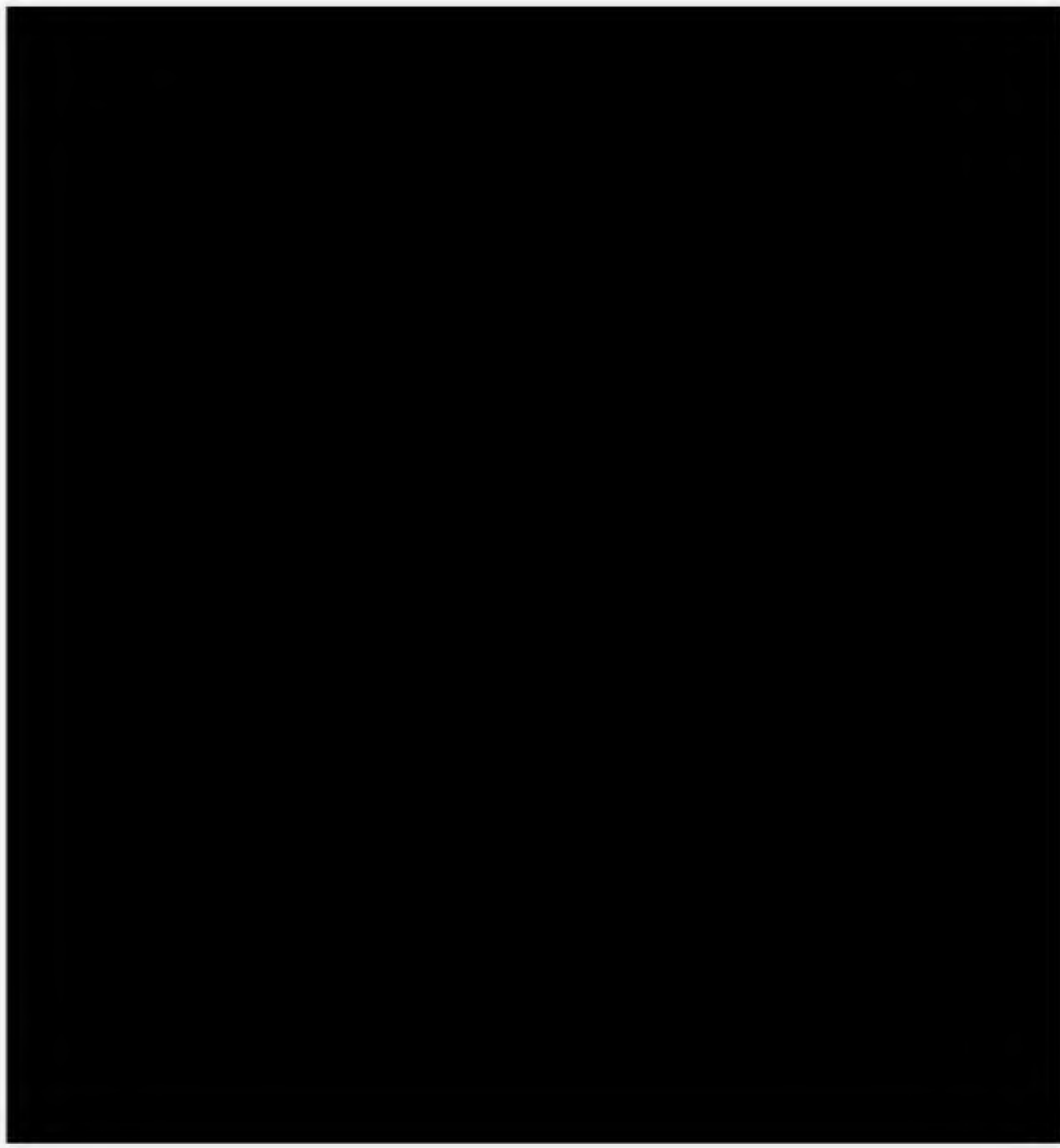
Wykres 7.



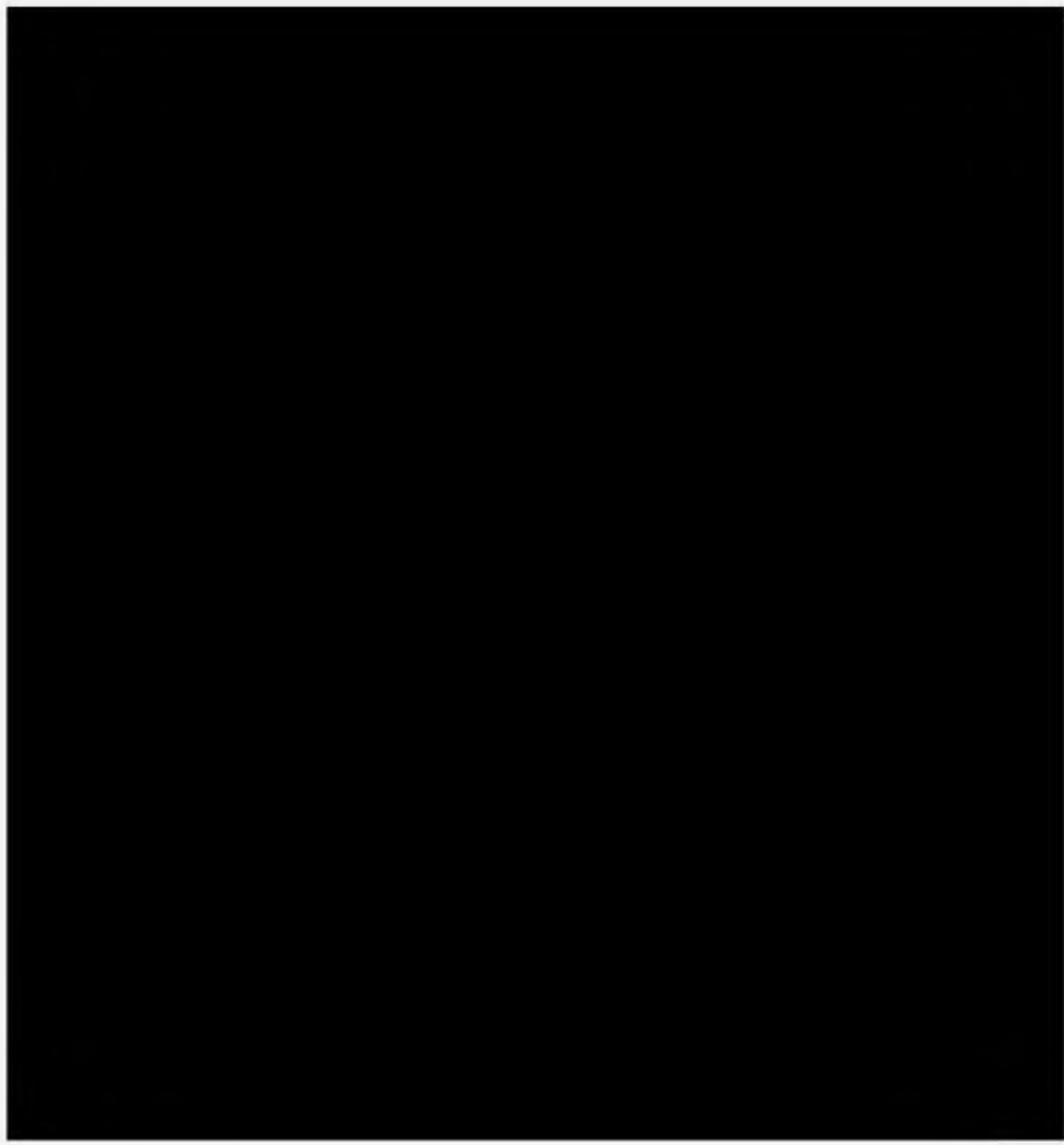
Wykres 8.



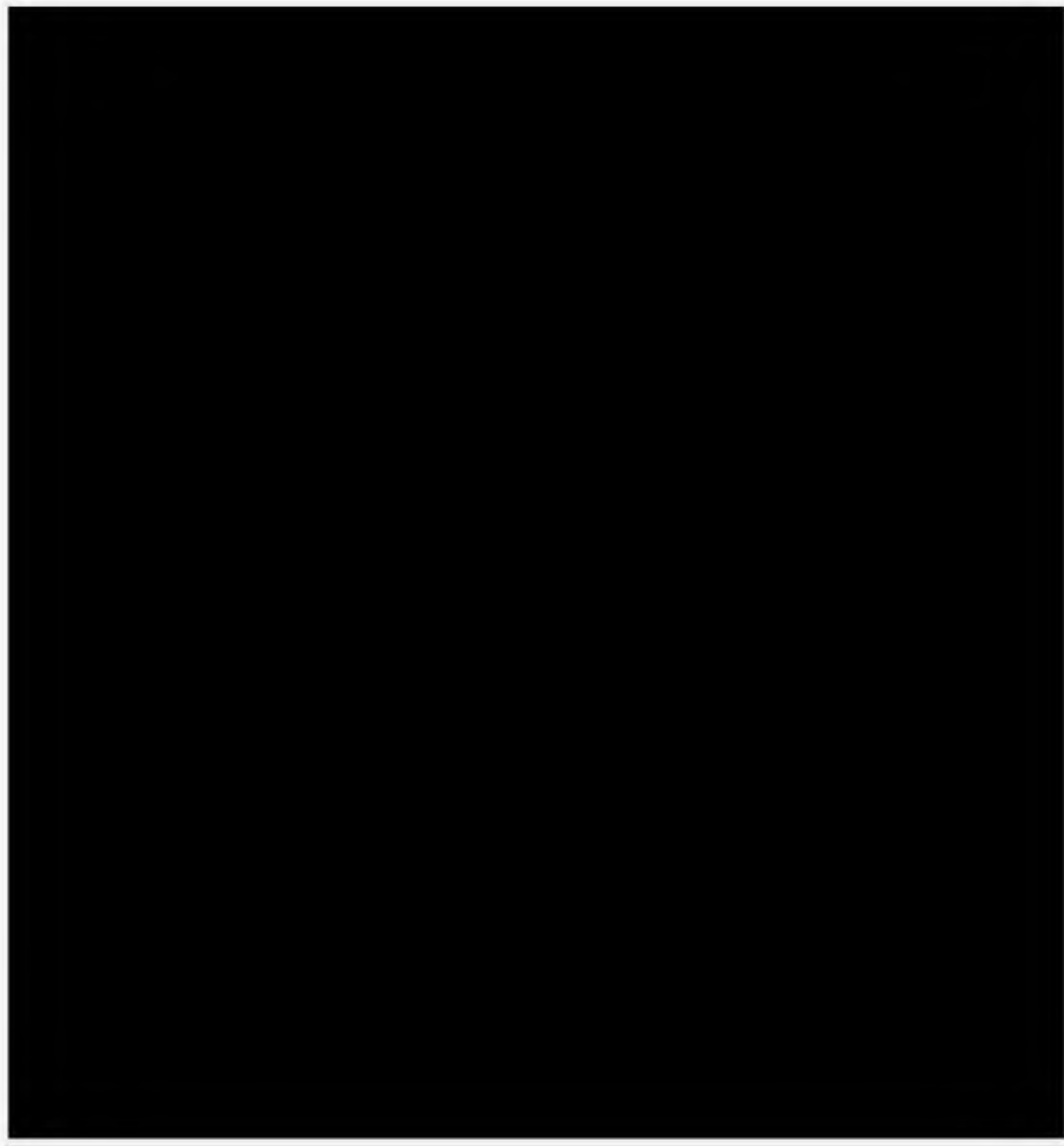
Wykres 9.



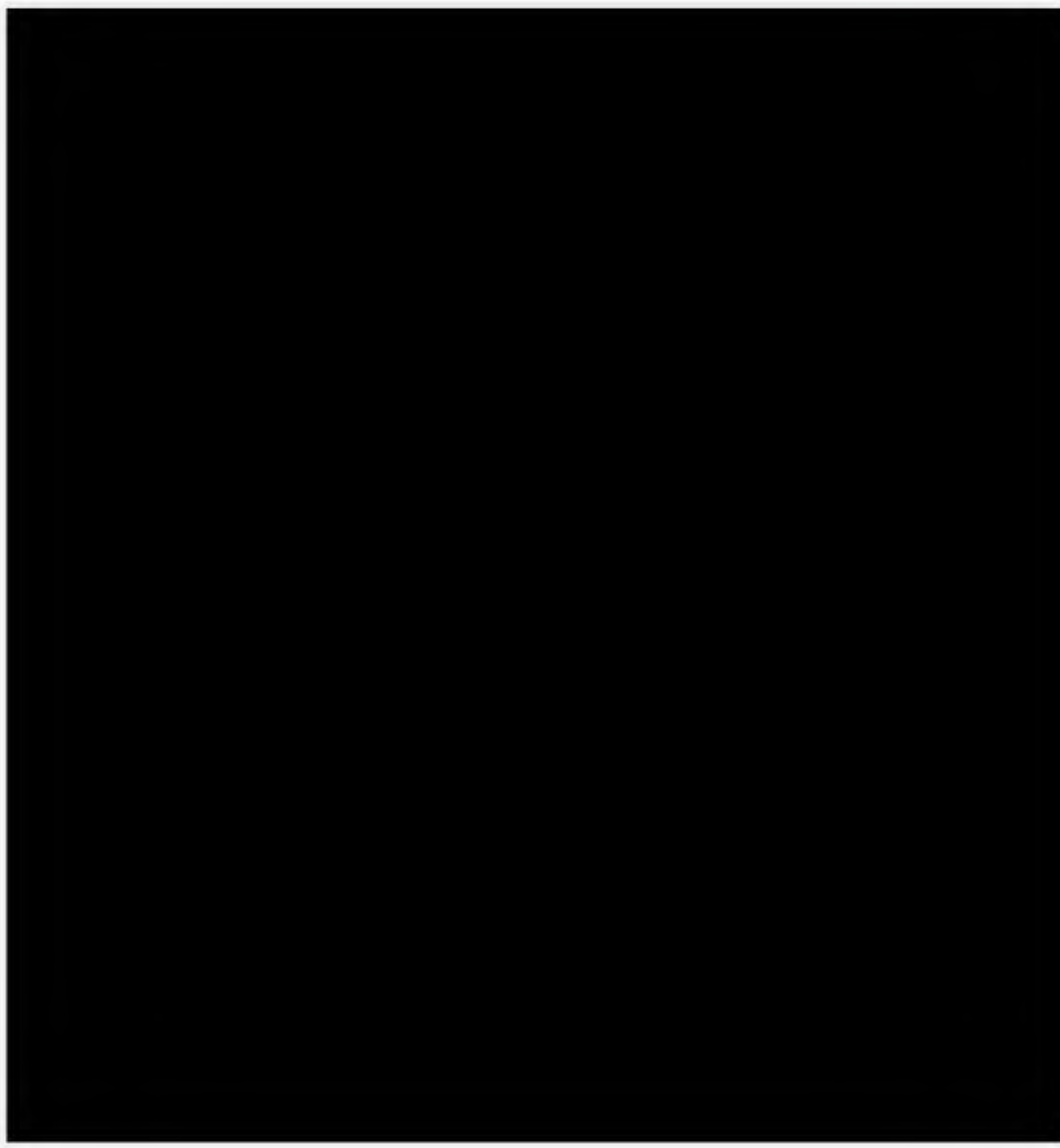
Wykres 10.



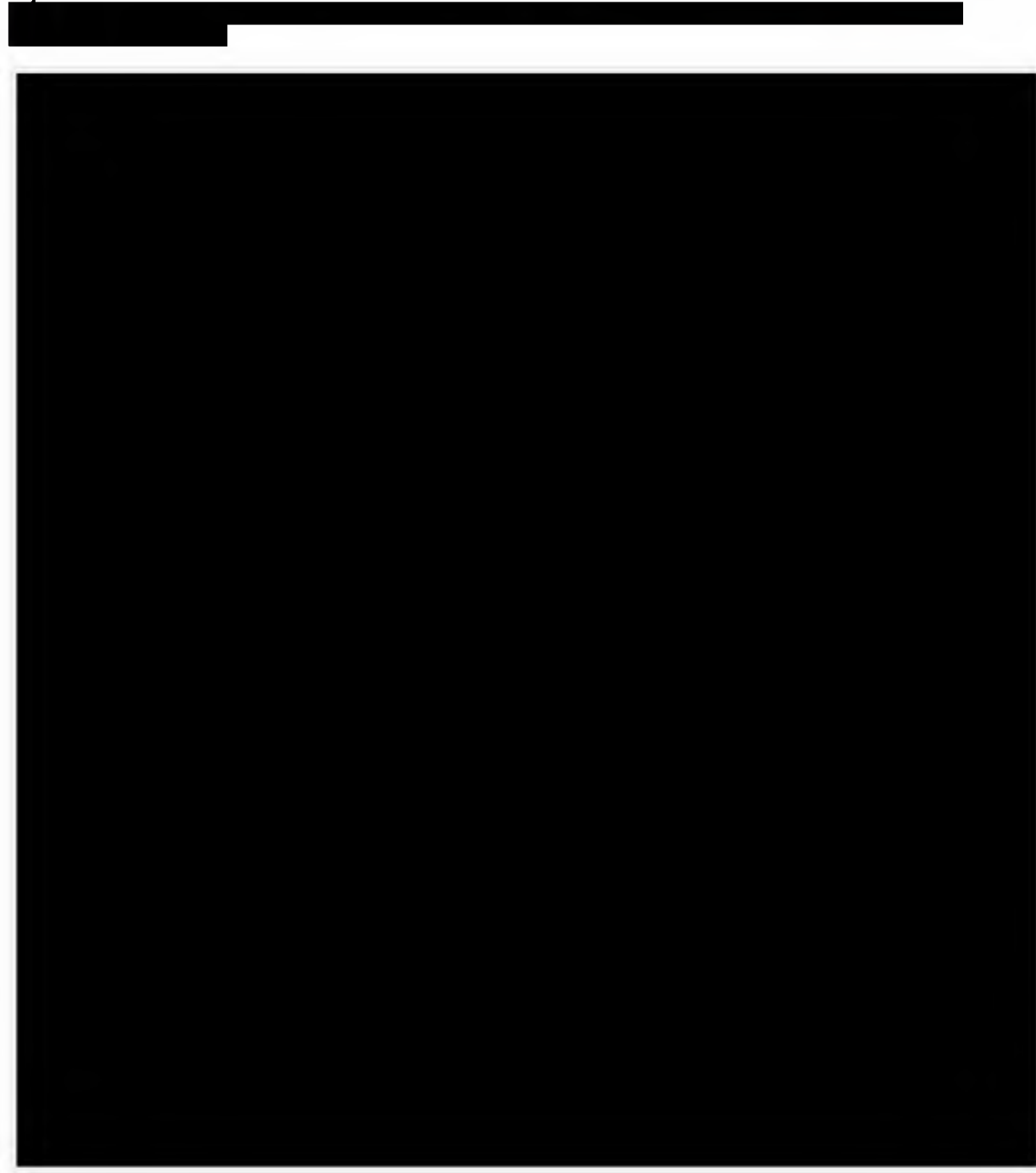
Wykres 11.



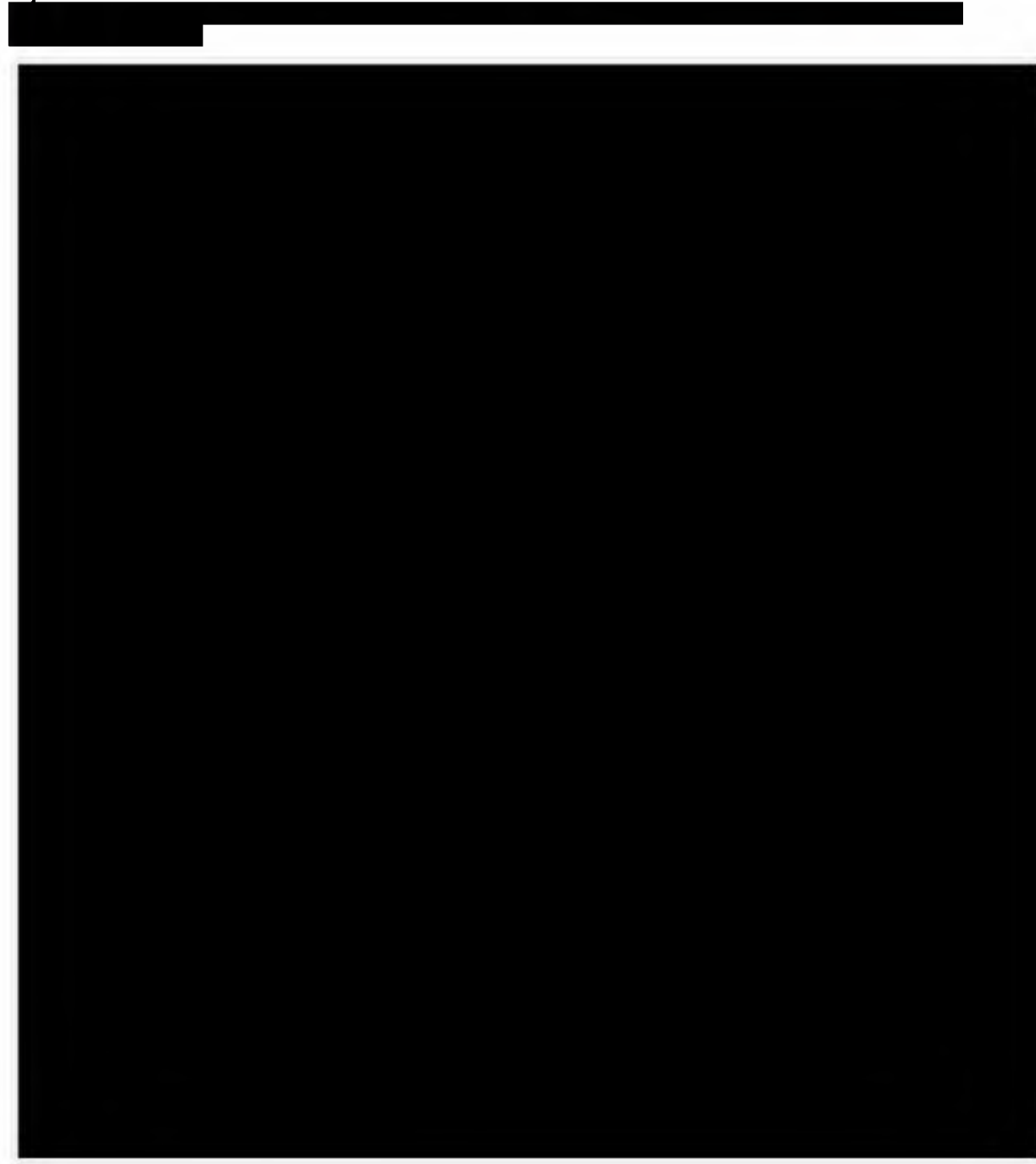
Wykres 12.



Wykres 13.



Wykres 14.



Porównanie DUT+TAM vs TAM

[Redacted text block]

Porównanie DUT+TAM vs DUT

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.4.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości: DUT+TAM vs TAM, DUT+TAM vs DUT

[Redacted text block]

Tabela 30
Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności produktu Duodart przy progu opłacalności

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

Wykres 15



Wykres 16



Wykres 17



Wykres 18



Wykres 19



Wykres 20



Wykres 21



Wykres 22



4.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji: DUT+TAM vs FIN+TAM

W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 30-letniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu Markowa.

Tabela 31.
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM

Wzrost		
Wzrost		
Wzrost		
Wzrost		
Wzrost		
Wzrost		
Waga		
Waga		
Waga		
Waga		
Waga		
Waga		
Wzrost i waga		
Wzrost i waga		
Wzrost i waga		
Wzrost i waga		
Wzrost i waga		
Wzrost i waga		
Wzrost i waga (długość życia)		
Wzrost i waga (długość życia)		
Wzrost i waga (długość życia)		
Wzrost i waga (długość życia)		
Wzrost i waga (długość życia)		
Wzrost i waga (długość życia)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia - koszty)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia - koszty)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia - koszty)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia - koszty)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia - koszty)		
Wzrost i waga (długość życia i jakość życia - koszty)		

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

Struktura kosztów dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 23.



Wykres 24.



Wykres 25.



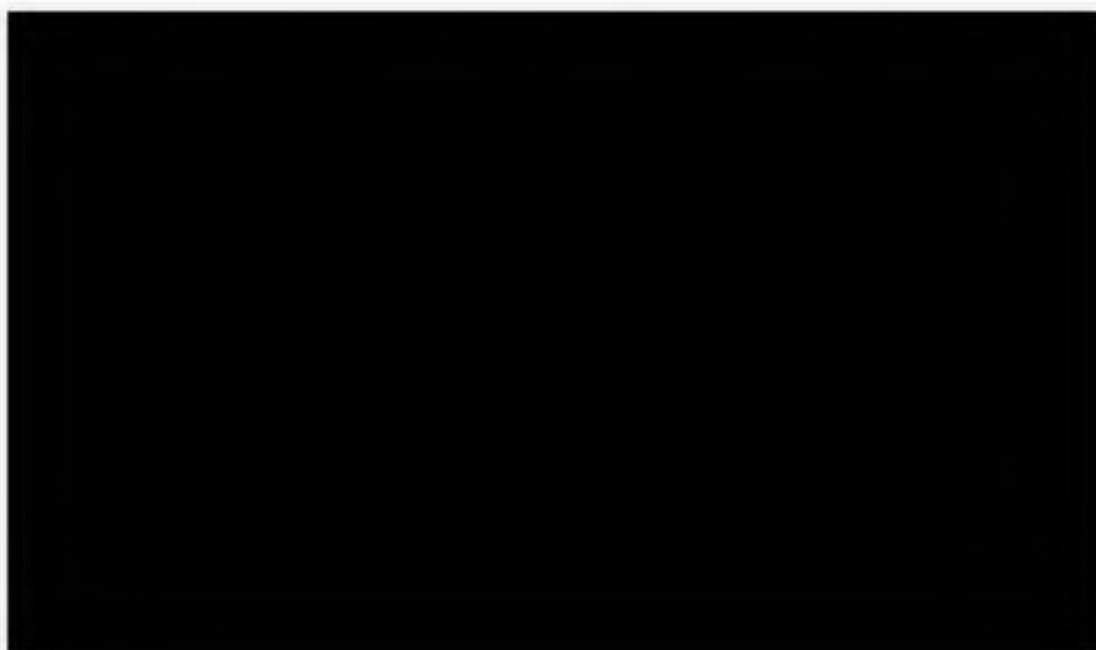
Wykres 26.



[Redacted text block consisting of several horizontal black bars]

Wykres 27.

Struktura wyników zdrowotnych dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.6. Wyniki analizy koszty-użyteczność: DUT+TAM vs FIN+TAM

4.6.1. Analiza podstawowa DUT+TAM vs FIN+TAM

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (30 lat), w przeliczeniu na jednego pacjenta, przedstawiono dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM. Koszty oszacowano z perspektywy NFZ.

Tabela 32.
Wyniki analizy koszty-użyteczność ; porównanie DUT+TAM vs FIN+TAM; perspektywa NFZ

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy NFZ+pacjent.

Tabela 33.
Wyniki analizy koszty-użyteczność ; porównanie DUT+TAM vs FIN+TAM; perspektywa NFZ+pacjent

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

4.6.2. Analiza wrażliwości: DUT+TAM vs FIN+TAM

4.6.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości: DUT+TAM vs FIN+TAM

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM z perspektywy NFZ zestawiono w poniższej tabeli.

Wykres 28.



Wykres 29.

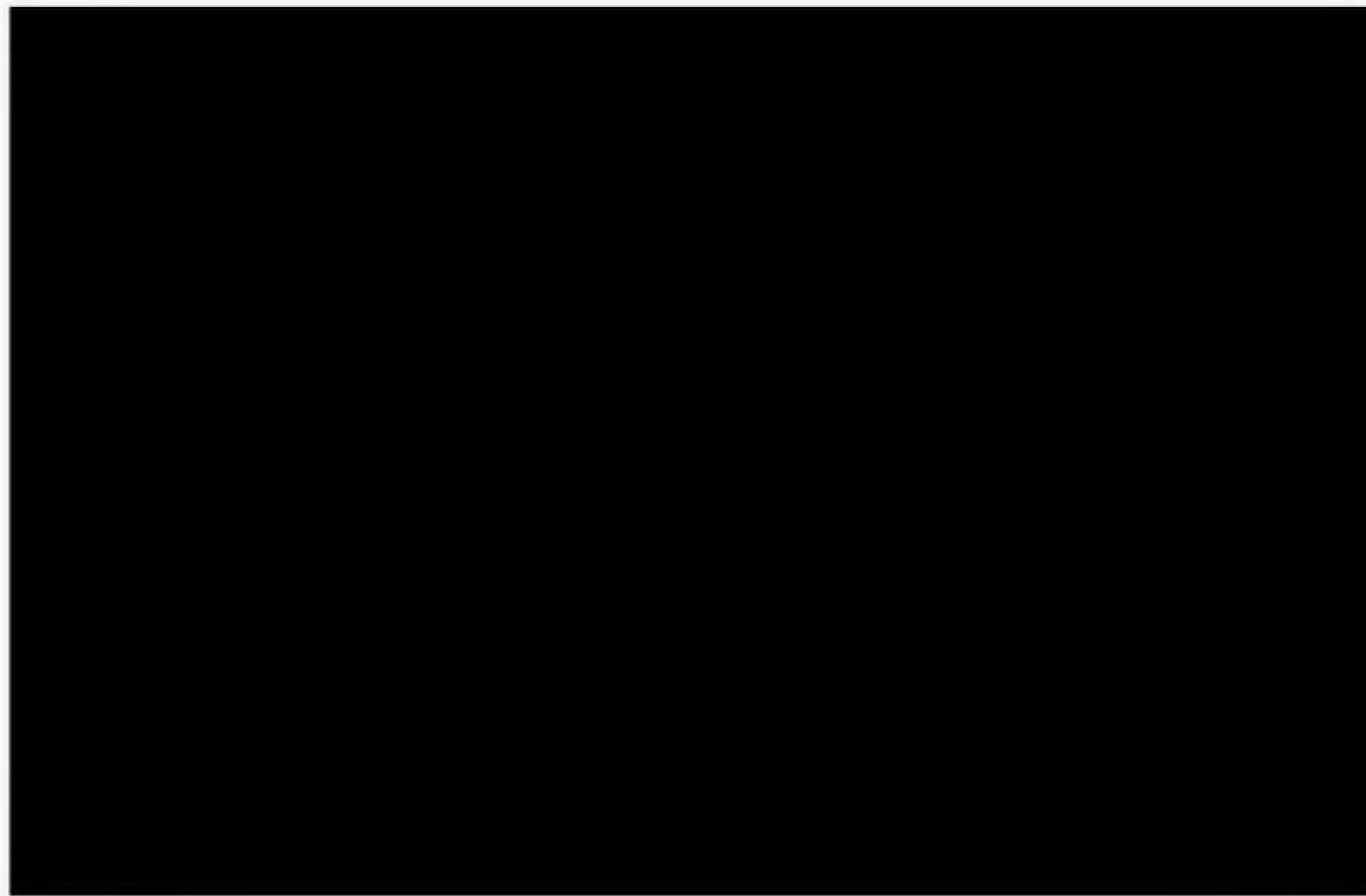


Tabela 37.

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

*

Wykres 30.



Wykres 31.



[REDACTED]

[REDACTED]

4.6.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości: DUT+TAM vs FIN+TAM

[REDACTED]

Tabela 38
Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności produktu Duodart przy progu opłacalności

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

Wykres 32



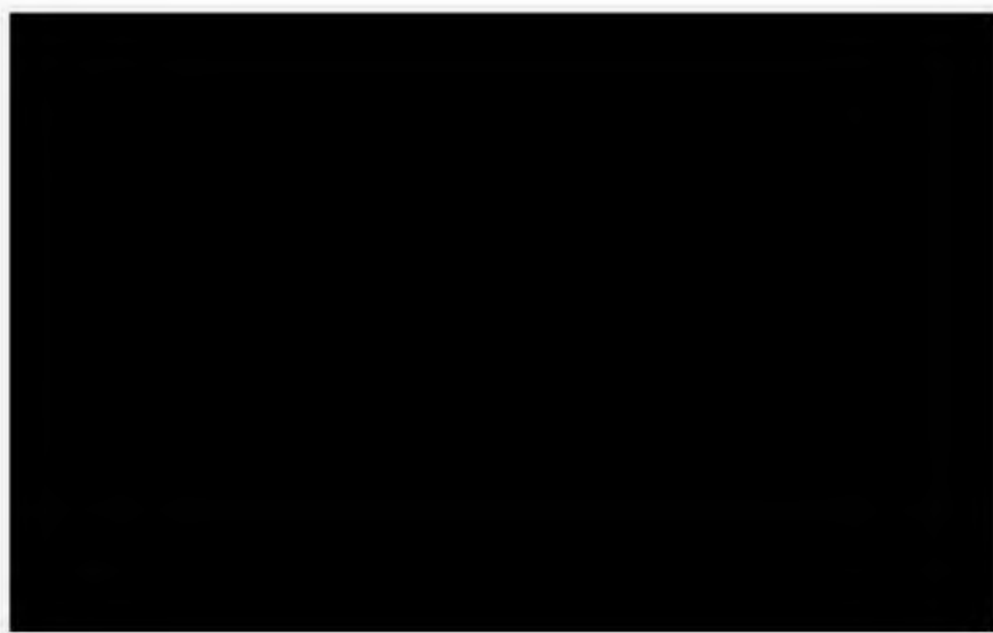
Wykres 33



Wykres 34



Wykres 35



5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeprowadzono również wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia ujętych w modelu farmakoekonomicznym stworzonym na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- EMBASE,

oraz serwisy internetowe:

- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*),
- CEAR (*Cost-effectiveness Analysis Registry*).

Wyszukiwanie zakończono 15 listopada 2012 r.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych). W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery analizy ekonomiczne opublikowane w formie pełnych tekstów oraz cztery analizy opublikowane w formie abstraktów [8-15]. Opis odnalezionych publikacji przedstawiono w rozdziale 8.1 i 8.3. Opisy innych badań oraz analiz wykorzystanych w niniejszym opracowaniu w celu konstrukcji modelu zostały przedstawione w rozdziale 8.1.

Analizy ekonomiczne wyszukiwano pod kątem zgodności zarówno populacji chorych (pacjenci z BPH) jak i interwencji (porównywanych technologii medycznych). W pierwszym etapie przeprowadzonego wyszukiwania dokonano selekcji pod kątem zgodności tytułów i streszczeń z tematem wyszukiwania. Następnie analizowano pełne teksty publikacji. Z ostatecznej analizy publikacji wykluczono te, które dostępne były jedynie w formie abstraktów lub posterów konferencyjnych. Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przedstawia Wykres 36 (str. 119). Ostatecznie, publikacje analizowane w postaci pełnych tekstów jak i publikacje dostępne jedynie w formie abstraktów przedstawia Tabela 39, str. 108. Dodatkowo opisano jedną publikację opisującą wyniki analizy ekonomicznej dla politerapii DUT+TAM Walker[44], przy czym publikacja ta została odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [16], gdzie zamieszczono szczegółowy opis strategii wyszukiwania.

Użyteczności wyszukiwano pod kątem zgodności zarówno populacji chorych (pacjenci z BPH) jak i stanów zdrowia związanych z BPH (hasła tworzące kwerendy przedstawiono w rozdziale 8.3.) W pierwszym etapie przeprowadzonego wyszukiwania dokonano selekcji pod kątem zgodności tytułów i streszczeń z tematem wyszukiwania. Następnie analizowano pełne teksty publikacji. Z ostatecznej analizy publikacji wykluczono te, które dostępne były jedynie w formie abstraktów lub posterów konferencyjnych. Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przedstawia Wykres 37, str. 120. Ostatecznie, publikacje analizowane w postaci

pełnych tekstów jak i publikacje dostępne jedynie w formie abstraktów przedstawia Tabela 40, str. 110.

6. OGRANICZENIA ANALIZY - DYSKUSJA

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak długoterminowych badań porównujących stosowanie terapii skojarzonych 0,5 mg dutasterynu w połączeniu z 0,4 mg tamsulozyny (DUT+TAM) oraz 5 mg finasterynu w połączeniu z 0,4 mg tamsulozyny (FIN+TAM) u pacjentów z BPH. Jedyne odnalezione badanie kliniczne *Mohanty 2006* [27] przedstawia efekty stosowania ww. terapii po 12 i 24 tygodniach, co w sytuacji choroby przewlekłej, jaką jest łagodny przerost prostaty, nie obrazuje rzeczywistych efektów leczenia. Tamsulozyna (lek z grupy alfa-blokerów) wchodząca w skład obydwu porównywanych terapii jest lekiem szybko działającym, przynoszącym znaczną poprawę dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, jednak niehamującym postępu choroby. Dutasteryd będący składową preparatu Duodart® oraz finasteryd (składnik terapii alternatywnej) należą do grupy inhibitorów 5-alfa reduktazy, których działanie ujawnia się po dłuższym okresie stosowania. Z tego powodu krótki horyzont czasowy badania klinicznego stanowi znaczne ograniczenie w obiektywnym zobrazowaniu rzeczywistych efektów porównywanych terapii.

Na podstawie danych z 4-letniego badania *Roehrborn 2010* [26] dla grupy stosującej terapię DUT+TAM oszacowano średnią kwartalną zmianę liczby punktów w skali IPSS (skala nasilenia objawów urologicznych) w okresie 4 lat terapii. Średnia ta została przyjęta konserwatywnie dla obu porównywanych grup w okresie od 24 tygodnia do 4 lat, co może wpływać na wynik analizy.

Kolejnym ograniczeniem analizy może być przyjęcie początkowej wartości punktów w skali IPSS dla obu porównywanych grup na poziomie 16,6 – średnia wyjściowa wartość punktów dla pacjentów stosujących terapię skojarzoną DUT+TAM w badaniu *Roehrborn 2010* [26]. Założenie to przyjęto w związku z brakiem danych o wyjściowym stanie pacjentów w badaniu *Mohanty 2006* [27] bezpośrednio porównującym rozważane schematy leczenia. Założenie to modyfikowano w deterministycznej analizie wrażliwości, zmiany nie miały istotnego wpływu na wnioski z analizy podstawowej.

Znaczącym ograniczeniem analizy dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM jest brak „twardych” punktów końcowych tj. wystąpienie ostrego zatrzymania moczu lub konieczność leczenia zabiegowego. Przeprowadzona analiza opiera się na efektach zdrowotnych wyznaczonych w sposób subiektywny, gdyż lata życia skorygowane o jakość zostały skalkulowane na podstawie zmian liczby punktów w skali IPSS. Jednak należy zauważyć, że w analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania DUT+TAM (*Antonanzas 2011* [8] *Bjerklund 2012* [9]), punktacja IPSS jest głównym wyznacznikiem użyteczności. Brak „twardych” punktów końcowych skutkowało konserwatywnym przyjęciem braku różnic pomiędzy politerapiami DUT+TAM i FIN+TAM. W praktyce klinicznej, w dłuższym horyzoncie leczenia mogłyby wystąpić ewentualne różnice w skuteczności na korzyść politerapii DUT+TAM, przy założeniu, że – zaobserwowana w badaniu klinicznym [27] – poprawa w jakości życia mierzona w skali IPSS (skala nasilenia objawów urologicznych) miałyby przełożenie na występowanie powikłań związanych z rozrostem gruczołu krokowego.

W niniejszej analizie przyjęto, iż ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu AUR w kolejnych cyklach modelu jest takie samo jak ryzyko pierwszego pojawienia się tych zdarzeń. Według opinii eksperta klinicznego brak jest publikacji jednoznacznie oceniających ryzyko kolejnego wystąpienia AUR lub

zabiegu operacyjnego. W związku z tym, że w badaniu *Roehrborn 2010* [26] przedstawiono oddzielne wyniki dla porównywanych interwencji, przyjęto konserwatywnie powyższe założenie.

Ograniczeniem analizy jest fakt, że użyteczności dla stanu „Po zabiegu chirurgicznym” przyjęto na poziomie użyteczności dla stanu BPH. Monoterapia TAM wskazuje na wyższe - względem politerapii DUT+TAM - prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, w związku z czym, przyjęcie dla TAM po zabiegu chirurgicznym użyteczności jak dla DUT+TAM bez zabiegu chirurgicznego może być traktowane jako założenie konserwatywne.

Przedstawione powyżej ograniczenia zostały w analizie ekonomicznej przyjęte w taki sposób aby były założeniami konserwatywnymi, tj. aby były założeniami na niekorzyść ocenianej interwencji – politerapii DUT+TAM.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności stosowania politerapii DUT+TAM w porównaniu z politerapią FIN+TAM i w porównaniu z monoterapiami TAM i DUT. W tym celu posłużono się modelowaniem przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie. Modelowanie przebiegu choroby stanowiło połączenie wielu źródeł danych dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania, kosztów stanów zdrowia związanych z BPH, użyteczności stanów zdrowia związanych z BPH. W rozdziale *Ograniczenia analizy* przeprowadzono dyskusję słabych i mocnych stron przeprowadzonej analizy ekonomicznej wraz z analizą wpływu ograniczeń na wyniki analizy ekonomicznej.

Podsumowanie wyników

DUT+TAM vs FIN+TAM: perspektywa NFZ

[Redacted content]

DUT+TAM vs FIN+TAM: perspektywa NFZ+pacjent

[Redacted content]

DUT+TAM vs TAM, vs DUT: perspektywa NFZ

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

DUT+TAM vs TAM, vs DUT: perspektywa NFZ+pacjent

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski z deterministycznej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości

W celu zbadania stabilności wniosków z analizy ekonomicznej przeprowadzono rozbudowane analizy wrażliwości: deterministyczną i probabilistyczną. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że wnioski płynące z analizy podstawowej są stabilne – politerapia DUT+TAM jest generalnie kosztowo efektywna w porównaniu z politerapią FIN+TAM oraz z w porównaniu z monoterapiami DUT oraz TAM.

Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej należy stwierdzić, że zastosowanie politerapii DUT+TAM jest opłacalne w porównaniu z politerapią FIN+TAM i w porównaniu z monoterapiami TAM i DUT. Obliczone inkrementalne współczynniki koszty-użyteczność nie przekraczały przyjętego progu opłacalności 105 801 zł za zyskany rok życia skorygowanego o jakość.

Należy zauważyć, że pomimo przyjęcia szeregu konserwatywnych założeń wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że politerapia DUT+TAM (tj. terapia produktem leczniczym Duodart®) jest kosztowo efektywna, co wynika z faktu, iż inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności nie przekraczają progu opłacalności przyjętego zgodnie z Ustawą o refundacji. Deterministyczna analiza wrażliwości oraz probabilistyczna analiza wrażliwości generalnie wykazały stabilność wniosku o kosztowej efektywności.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej pozwalają na przyjęcie, że politerapia DUT+TAM (tj. politerapia produktem leczniczym Duodart®) jest – z ekonomicznego punktu widzenia – wysoce opłacalną opcją terapeutyczną zarówno w porównaniu z politera-

pią finasteryd+tamsulozyna jak i w porównaniu z monoterapiami tamsulozyną i dutasterydem.

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Opis badań ekonomicznych wykorzystanych w analizie

Tabela 39.
 Zidentyfikowane analizy ekonomiczne wykorzystane do budowy modelu Markowa

<i>DiSantostefano 2006 [42]</i>	
Interwencje	Baczną obserwacją (WW), farmakoterapią (alfa-bloker, inhibitor 5-alfa reduktazy, alfa-bloker + inhibitor 5-alfa reduktazy), przezcewkową termoterapią mikrofalową (TUMT), przezcewkową resekcją gruczołu krokowego (TURP).
Populacja	Mężczyźni w wieku 45 i więcej lat z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego.
Technika analityczna	Analiza koszty-konsekwencje.
Kontekst analizy	Kraj/waluta: USA/ US \$ Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: perspektywa społeczna Okres czasu, z którego pochodzą dane kliniczne: 1991-2004 Okres czasu, z którego pochodzą dane kosztowe: 2004
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	Typ badań: brak odniesienia Liczba badań: 6 Ocena wiarygodności badań: brak odniesienia Metoda identyfikacji danych: brak odniesienia
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa z rocznymi cyklami w horyzoncie 20-letnim. W modelu rozważono stany: pozostawienie dotychczasowego sposobu leczenia, zmiana terapii, niepowodzenie terapii wymagające wykonania TURP oraz zgon. Zastosowano 3% stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Progresja BPH, ▪ Niepowodzenie leczenia wymagające przeprowadzenia jednego lub dwóch zabiegów TURP, ▪ Liczba dni hospitalizacji po TURP, ▪ Liczba dni cewnikowania po operacji.
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	Skumulowaną oczekiwaną częstość wystąpienia progresji BPH w horyzoncie 20 lat oszacowano na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15,6% dla pacjentów po TURP, ▪ 18% dla pacjentów stosujących terapię skojarzoną, ▪ 43,5% dla pacjentów poddanych bacznej obserwacji.
Ocena kosztów - wyniki	W analizie podstawowej (1000 mężczyzn w wieku 65 lat) całkowite koszty leczenia BPH w horyzoncie 20-letnim oszacowano od 4,4 mln \$ dla pacjentów początkowo poddanych wyłącznie bacznej obserwacji do 15 mln \$ dla pacjentów początkowo stosujących terapię skojarzoną.
Analiza wrażliwości (metodyka)	Zbadano niepewność założeń przyjętych w modelu przeprowadzając analizę wrażliwości (nie podano rodzaju wykonanej analizy).
Wyniki oceny ekonomicznej	Spośród analizowanych farmakoterapii najtańszą opcję stanowi leczenie za pomocą alfa-blokerów, jednak jest równocześnie najmniej efektywne. Najlepsze efekty przynosi długoterminowa terapia skojarzona, ale jest ona najdroższą z metod niezabiegowych. „Złotym standardem” w leczeniu zabiegowym pozostaje TURP przynoszący znaczne efekty kliniczne, jednak nie u wszystkich pacjentów może być zastosowany.

Bjerklund Johansen 2007 [43]	
Interwencje	Dutasteryd, finasteryd, tamsulozyna, przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego (TURP).
Populacja	Mężczyźni w wieku 65 lat i więcej leczeni z powodu łagodnego przerostu prostaty.
Technika analityczna	Analiza kosztów.
Kontekst analizy	Kraj/waluta: Norwegia/ NOK (€) Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: perspektywa płatnika publicznego Okres czasu, z którego pochodzą dane kosztowe: 2003
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa z 3-miesięcznymi cyklami w horyzoncie 4 i 15,5-letnim. W modelu rozważono 6 stanów: objawy BPH, poprawa objawów, ostre zatrzymanie moczu, TURP, rak prostaty oraz zgon. Zastosowano 5% stopę dyskontową dla kosztów.
Ocena kosztów - wyniki	W 4-letnim horyzoncie czasowym koszty poszczególnych metod leczenia BPH oszacowano na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ NOK 13 948 (€ 1 703) dla dutasterydu, ▪ NOK 16 111 (€ 1 967) dla finasterydu, ▪ NOK 16 833 (€ 2 054) dla tamsulozyny, ▪ NOK 46 309 (€ 5 655) dla TURP. W horyzoncie 15,5-letnim wyniki te przedstawiają się następująco: <ul style="list-style-type: none"> ▪ NOK 32 137 (€ 3 924) dla dutasterydu, ▪ NOK 37 173 (€ 4 539) dla finasterydu, ▪ NOK 40 528 (€ 4 946) dla tamsulozyny, ▪ NOK 50 471 (€ 6 164) dla TURP.
Analiza wrażliwości (metodyka)	Zbadano niepewność założeń przyjętych w modelu przeprowadzając jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości.
Wyniki oceny ekonomicznej	Terapia BPH za pomocą dutasterydu jest najtańszą, zaś TURP jest najdroższą spośród analizowanych metod leczenia. Terapia finasterydem i tamsulozyną są porównywalne pod względem kosztowym.
Wnioski autorów analizy	Zarówno w horyzoncie 4-letnim, jak i w 15,5-letnim terapia dutasterydem jest mniej kosztowna od terapii finasterydem, tamsulozyną oraz TURP.

8.2. Opis publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Tabela 40.

Zidentyfikowane publikacje opisujące użyteczności stanów zdrowia związanych z BPH

Fourcade 2010 [41]

Publikacja włączona do analizy ekonomicznej ze względu na opisywaną zależność pomiędzy IPSS (wyrażoną dokładną liczbą punktów) i użytecznością

Cel: ocena jakości życia w populacji chorych z LUTS

Metodyka: badanie obserwacyjne w populacji francuskiej

Populacja: 1 098 pacjentów z LUTS

Kryterium wieku: powyżej 50 roku życia

Średni długość leczenia: 5,2 lata

Odsetek pacjentów z co najmniej jedną zmianą leczenia przed włączeniem do badania : 47,2%

Średnia liczba punktów IPSS: $10,3 \pm (SD) 6,5$ (mediana: 9)

Odsetek pacjentów z umiarkowanymi objawami (IPSS w przedziale od 8 do 19): 52,1%

Odsetek pacjentów z ciężkimi objawami (IPSS>19): 9,8%

Narzędzia do pomiaru jakości życia: IPSS, IPSS-Q8, BII, VNS, EQ-5D

Wyniki (użyteczności):

EQ-5D ($\pm SD$)

łagodne objawy : 0.90 ± 0.12 ;

umiarkowane objawy: 0.81 ± 0.21 ;

ciężkie objawy: 0.73 ± 0.25 ;

Zależność pomiędzy użytecznością IPSS: model regresji liniowej

użyteczność równa $= stała + (-0,009) \times IPSS + (-0,006) \times wiek + (-0,097) \times czynniki\ neuropsychiatryczne + (-0,035) \times ryzyko\ zdarzeń\ sercowo-naczyniowych$

Antoñanzas 2011 [8], Bjerklund 2011 [9]

Publikacje włączone do analizy ekonomicznej ze względu na opisywaną zależność pomiędzy IPSS (wyrażoną dokładną liczbą punktów) i użytecznością

Publikacje opisane w Tabela 46, str. 121

Tennvall 2006 [40]

Publikacja włączona do analizy ekonomicznej ze względu na opisywaną zależność pomiędzy IPSS (wyrażoną dokładną liczbą punktów) i użytecznością

Metodyka: analiza ekonomiczna: analiza kosztów-użyteczności porównujące ProstaLund Feedback Treatment z alfa-blokerami stosowanymi u pacjentów z BPH/LUTS; analiza szwedzka

Źródło danych dotyczących użyteczności: publikacja *Trueman 1999 [39]* (populacja BPH).

Metoda użyta w analizie: wyznaczone przez autorów zależności pomiędzy IPSS a użytecznościami:

Metoda 2. użyteczność (w skali EQ-5D) zależna od IPSS = $0,9129 \times \exp(-0,0107 \times IPSS)$

Metoda 3. użyteczność (w skali VAS) zależna od IPSS = $0,7892 \times \exp(-0,0084 \times IPSS)$

8.3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 41
Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Szukane wyrażenie	Wyniki
#62	Search (#57) AND #59	500
#61	Search (#60) AND #58	10
#60	Search (#46) OR #47	80
#59	Search ((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	20837
#58	Search (("Cost-Benefit Analysis"[mh] OR (economic*[tiab] OR (cost[tiab] OR (costs[tiab] OR ("cost-effectiveness"[tiab] OR ("cost effectiveness"[tiab] OR (CEA[tiab] OR ICER[tiab] OR LYG[tiab] OR QALY[tiab] OR ("quality-adjusted life year"[tiab] OR ("life-years gained"[tiab] OR cost-utility[tiab] OR CUA[tiab] OR ICUR[tiab] OR cost-benefit[tiab] OR CBA[tiab] OR (CBA[tiab] OR (Cost-minimization[tiab] OR CMA[tiab])) OR ((pharmacoeconomic*[tiab] OR (pharmacoeconomic*[tiab] OR (finance*[tiab] OR (budget*[tiab] OR (BIA[tiab])) OR ((model*[tiab] OR ("decision tree"[tiab] OR (deterministic[tiab] OR (probabilistic[tiab] OR (Markov[tiab] AND (simulation[tiab] OR (microsimulation[tiab] OR ("Monte Carlo"[tiab] OR (DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab] OR ("willingness to pay"[tiab]))	525898
#57	Search (((((((#49) OR #50) OR #51) OR #52) OR #53) OR #54) OR #55) OR #56	22551
#56	Search BPH	7534
#55	Search "acute urinary retention"	1292
#54	Search "prostatic adenoma"	760
#53	Search "prostatic adenomas"	84
#52	Search "prostatic hypertrophy"	2694
#51	Search "benign prostatic hypertrophy"	1816
#50	Search "Prostatic Hyperplasia"	19634
#49	Search "Prostatic Hyperplasia"[Mesh]	17057
#47	Search (#14) AND #42	80
#46	Search ((#43) OR #44) OR #45	1
#45	Search jalyn	1
#44	Search combodart	0
#43	Search duodart	0
#42	Search (((((((((((((((((((((((((((((((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR	13107

Lp.	Szukane wyrażenie	Wyniki
	#31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37) OR #38) OR #39) OR #40) OR #41	
#41	Search "ym617"	17
#40	Search "ym12617 1"	1
#39	Search "ym12617"	1
#38	Search "ym 617"	11
#37	Search "ym 12617 1"	33
#36	Search "ym 12617"	35
#35	Search ly253352	3
#34	Search ly253351	0
#33	Search "ly 253352"	13
#32	Search "ly 253351"	11398
#31	Search urolosin	0
#30	Search secotex	0
#29	Search pradif	0
#28	Search omnic	16
#27	Search omix	3
#26	Search omic	438
#25	Search mecir	73
#24	Search josir	0
#23	Search harnal	9
#22	Search flomax	1103
#21	Search amsulosin	36
#20	Search alna	36
#19	Search "5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide"	2
#18	Search Flomax	1103
#17	Search "tamsulosin hydrochloride"	77
#16	Search "tamsulosin" [Supplementary Concept]	759
#14	Search ((((((((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13	471

Lp.	Szukane wyrażenie	Wyniki
#13	Search duagen	0
#12	Search avolve	0
#11	Search advodart	0
#10	Search "17beta-N-(2,5-bis(trifluoromethyl))phenyl-carbamoyl-4-aza-5alpha-androst-1-en-3-one"	468
#9	Search "GG 745"	468
#8	Search GG745	468
#7	Search GG-745	468
#6	Search GI198745	469
#5	Search "GlaxoSmithKline brand of dutasteride"	468
#4	Search Avodart	470
#3	Search dutasteride	468
#2	Search "dutasteride" [Supplementary Concept]	297

Wyszukiwanie zakończono w dniu 14.11.2012

Tabela 42
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

ID	Szukane wyrażenia	Wyniki
#1	dutasteride:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	96
#2	Avodart	11
#3	"GlaxoSmithKline brand of dutasteride"	0
#4	GI198745	2
#5	GG-745	0
#6	GG745	0
#7	"GG 745"	0
#8	"17beta-N-(2,5-bis(trifluoromethyl))phenyl-carbamoyl-4-aza-5alpha-androst-1-en-3-one"	0
#9	advodart	0
#10	avolve	0
#11	duagen	0
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	97
#13	tamsulosin	323

ID	Szukane wyrażenia	Wyniki
#14	Flomax	4
#15	"5-(2-((2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide"	0
#16	alna	6
#17	amsulosin	1
#18	flomax	4
#19	harnal	3
#20	josir	0
#21	mecir	2
#22	omic	1
#23	omix	0
#24	omnic	4
#25	pradif	0
#26	urolosin	0
#27	secotex	0
#28	"ly 253351"	0
#29	"ly 253352"	0
#30	ly253351	0
#31	ly253352	0
#32	"ym 12617"	1
#33	"ym 12617 1"	0
#34	"ym 617"	1
#35	"ym12617"	0
#36	"ym12617 1"	0
#37	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36	335
#38	duodart	0
#39	combodart	0
#40	jalyln	0
#41	#38 or #39 or #40	0

ID	Szukane wyrażenia	Wyniki
#42	#12 and #37	20
#43	#41 or #42	20*

*Trials:18, Economic Evaluations: 1, Cochrane Reviews: 1
 Wyszukiwanie zakończono w dniu 14.11.2012

Tabela 43
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Szukane wyrażenie	Wyniki
#62	#51 AND #61	1 265
#61	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60	35,631
#60	acute AND urinary AND retention AND [embase]/lim	5,301
#59	bph AND [embase]/lim	8,985
#58	prostatic AND 'adenoma'/syn AND [embase]/lim	1,088
#57	prostatic AND adenomas AND [embase]/lim	233
#56	prostatic AND 'hypertrophy'/syn AND [embase]/lim	13,613
#55	benign AND prostatic AND 'hypertrophy'/syn AND [embase]/lim	11,712
#54	prostatic AND 'hyperplasia'/syn AND [embase]/lim	11,655
#53	'prostate hypertrophy'/syn AND [embase]/lim	21,624
#52	'prostate hypertrophy'/exp OR 'prostate hypertrophy'	26,470
#51	'utility' OR 'utilities' OR 'quality of well-being' OR 'qol' OR 'standard gamble' OR 'time trade-off' OR 'tto' OR 'time tradeoff' OR 'hui' OR 'hui1' OR 'hui2' OR 'hui3' OR 'euroqol' OR 'euro qol' OR 'eq5d' OR 'eq 5d' AND [embase]/lim	301,769
#50	#46 AND #49	28
#49	#47 OR #48	609,884
#48	'cost-benefit analysis'/syn OR 'economic' OR 'cost'/syn OR 'costs' OR 'cost-effectiveness'/syn OR 'cost effectiveness'/syn OR 'cea'/syn OR 'icer' OR 'lyg' OR 'qaly'/syn OR 'quality-adjusted life year'/syn OR 'life-years gained' OR 'cost-utility'/syn OR 'cua' OR 'icur' OR 'cost-benefit'/syn OR 'cba' OR 'cost-minimization'/syn OR 'cma' OR 'pharmacoeconomic' OR 'pharmaco-economic' OR 'finance'/syn OR 'budget'/syn OR 'bia' OR 'model'/syn OR 'decision tree'/syn OR 'deterministic' OR 'probabilistic' OR 'markov' AND 'simulation'/syn OR 'microsimulation' OR 'monte carlo' OR 'des' OR 'willingness-to-pay' OR 'willingness to pay' AND [embase]/lim	528,879
#47	'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'	86,013
#46	#40 OR #45	463
#45	#41 OR #42 OR #43 OR #44	37
#44	'jalyn'/syn AND [embase]/lim	37

Lp.	Szukane wyrażenie	Wyniki
#43	'combodart'/syn AND [embase]/lim	37
#42	'duodart'/syn AND [embase]/lim	37
#41	'dutasteride plus tamsulosin'/exp OR 'dutasteride plus tamsulosin'	36
#40	#13 AND #39	462
#39	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	3,858
#38	'ym12617'/syn AND 1 AND [embase]/lim	3,823
#37	'ym12617'/syn AND [embase]/lim	3,852
#36	ym AND 617 AND [embase]/lim	71
#35	ym AND 12617 AND 1 AND [embase]/lim	68
#34	ym AND 12617 AND [embase]/lim	68
#33	'ly253352'/syn AND [embase]/lim	3,852
#32	'ly253351'/syn AND [embase]/lim	3,852
#31	ly AND 253352 AND [embase]/lim	4
#30	ly AND 253351 AND [embase]/lim	5
#29	'secotex'/syn AND [embase]/lim	3,852
#28	'urolosin'/syn AND [embase]/lim	3,852
#27	'pradif'/syn AND [embase]/lim	3,852
#26	'omnic'/syn AND [embase]/lim	3,852
#25	'omix'/syn AND [embase]/lim	3,852
#24	'omic'/syn AND [embase]/lim	3,852
#23	'mecir'/syn AND [embase]/lim	3,852
#22	'josir'/syn AND [embase]/lim	3,852
#21	'harnal'/syn AND [embase]/lim	3,852
#20	'flomax'/syn AND [embase]/lim	3,852
#19	'amsulosin'/syn AND [embase]/lim	3,852
#18	'alna'/syn AND [embase]/lim	3,852
#17	5 AND ethoxyphenoxy AND ethyl AND amino AND 'propyl'/syn AND 2 AND methoxybenzenesulfonamide AND [embase]/lim	12
#16	'flomax'/syn AND [embase]/lim	3,852

Lp.	Szukane wyrażenie	Wyniki
#15	'tamsulosin'/syn AND [embase]/lim	3,852
#14	'tamsulosin'/exp AND [embase]/lim	3,362
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1,455
#12	'dutasteride'/syn AND [embase]/lim	1,430
#11	'duagen'/syn AND [embase]/lim	1,430
#10	'avolve'/syn AND [embase]/lim	1,430
#9	'advodart'/syn AND [embase]/lim	1,430
#8	'17beta n' AND '2,5 bis' AND trifluoromethyl AND 'phenyl carbamoyl 4 aza 5alpha androst 1 en 3 one' AND [embase]/lim	0
#7	gg AND 745 AND [embase]/lim	38
#6	'gg745'/syn AND [embase]/lim	1,430
#5	'gg 745'/syn AND [embase]/lim	1,430
#4	'gi198745'/syn AND [embase]/lim	1,430
#3	glaxosmithkline AND brand AND of AND 'dutasteride'/syn AND [embase]/lim	0
#2	'avodart'/syn AND [embase]/lim	1,430
#1	'dutasteride'/exp AND [embase]/lim	1,380

Wyszukiwanie zakończono w dniu 15.11.2012

Tabela 44
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Szukane wyrażenie	Wyniki
1	(dutasteride)	6
2	Avodart	2
3	GlaxoSmithKline brand of dutasteride	0
4	(GI198745)	0
5	(GG-745)	0
6	(GG745)	0
7	(GG 745)	0
8	(17beta-N-(2,5-bis(trifluoromethyl))phenyl-carbamoyl-4-aza-5alpha-androst-1-en-3-one)	0
9	(advodart)	0
10	(advodart)	0

Lp.	Szukane wyrażenie	Wyniki
11	(avolve)	0
12	(avolve)	0
13	(duagen)	0
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	7
15	MeSH DESCRIPTOR Prostatic Hyperplasia EXPLODE 1	140
16	(Prostatic Hyperplasia)	179
17	(benign prostatic hypertrophy)	21
18	(prostatic hypertrophy)	22
19	(prostatic adenomas)	0
20	(prostatic adenoma)	1
21	(acute urinary retention)	16
22	(BPH)	70
23	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	194
24	(utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")	4821
25	#23 AND #24	28

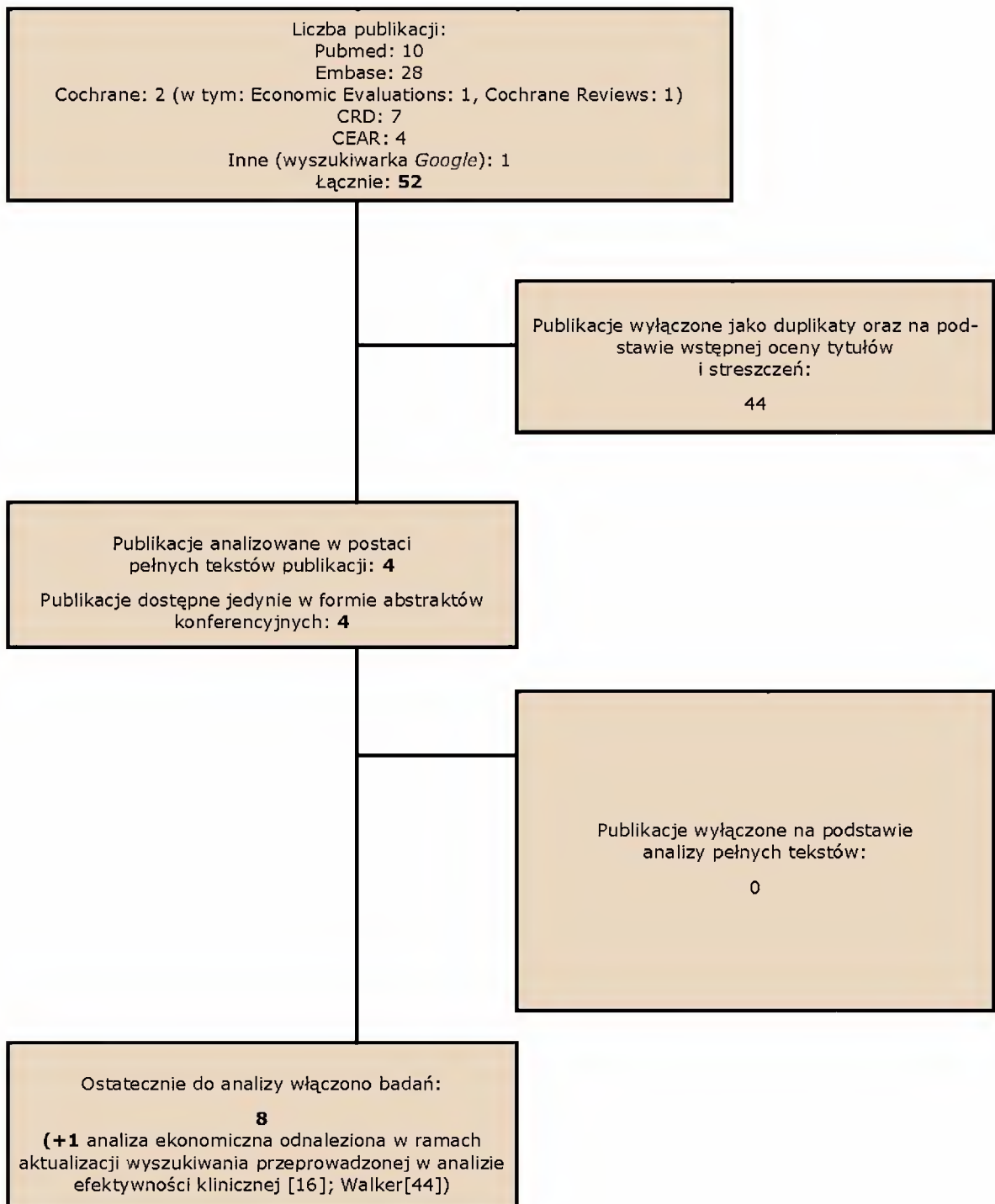
Wyszukiwanie zakończono w dniu 15.11.2012

Tabela 45
Strategia wyszukiwania w bazie CEAR

Lp.	Szukane wyrażenie	Wyniki
#1	dutasteride	4
#2	Avodart	1
#3	duagen	0
#4	Avolve	0
#5	łącznie (bez duplikatów)	4

Wyszukiwanie zakończono w dniu 15.11.2012

Wykres 36.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): analizy ekonomiczne produktów łączonych dutasteride+tamsulosin



Wykres 37.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): użyteczności w chorobie rozrost gruczołu krokowego

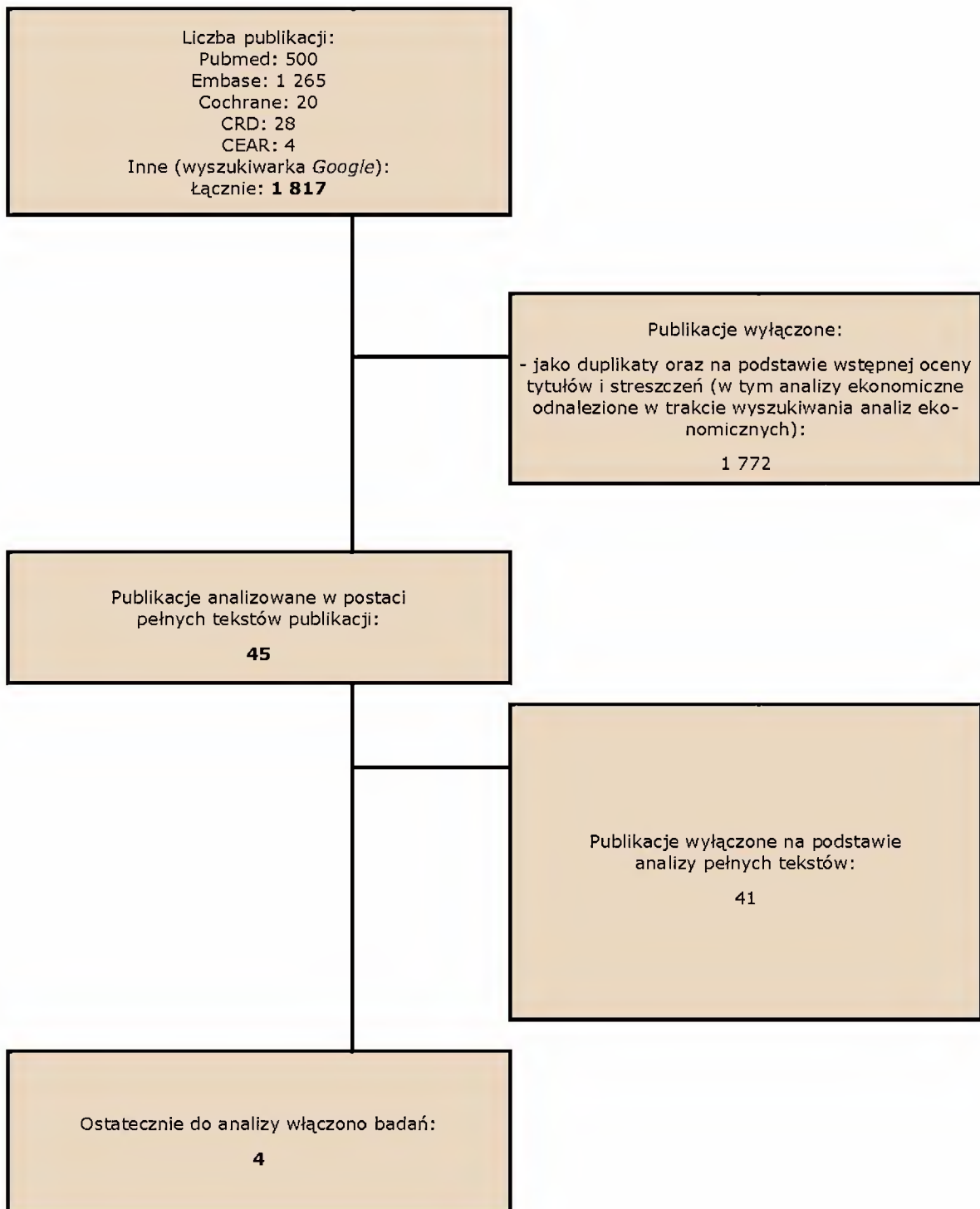


Tabela 46.
Analizy ekonomiczne oceniające opłacalność terapii skojarzonej dutasteryd+tamsulozyna

Antoñanzas 2011 [8]	
Interwencje	Terapia dutasteryd (DUT)+ tamsulozyna (TAM). Komparator: tamsulozyna (najpopularniejszy lek stosowany w Hiszpanii). Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego przerostu prostaty.
Populacja	Mężczyźni w wieku 60 lat i więcej leczeni z powodu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego przerostu prostaty.
Technika analityczna	Analiza koszty efektywność.
Kontekst analizy	Kraj/waluta: Hiszpania/Euro Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: perspektywa hiszpańskiej służby zdrowia.
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	Źródło danych: badania CombAT.
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa w horyzoncie 4 i 35-letnim. Podczas pierwszych czterech lat każdy cykl trwa 3 miesiące, od piątego roku obserwacji 1 rok. Model porównywał 9 stanów jakich może doświadczyć pacjent.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	Miarą efektywności klinicznej zastosowanej interwencji były lata życia skorygowane o jakość (QALY).
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	Leczenie DUT+TAM jest związane większą ilością QALY: w 4 letnim horyzoncie czasowym 0.06 QALY w 35-letnim horyzoncie czasowym 0.4 QALY.
Ocena kosztów - wyniki	Wyniki (tamsulozyna Ocas) W 4-letnim horyzoncie czasowym koszty oszacowano na: TAM: € 1,819.73, DUT+TAM: € 2,184.43 W 35-letnim horyzoncie czasowym koszty oszacowano na: TAM: € 6,901.22, DUT+TAM: € 8,630.99 Wyniki (tamsulozyna EFG) W 4-letnim horyzoncie czasowym koszty oszacowano na: TAM: € 1,373.90, DUT+TAM: € 2,184.43 W 35-letnim horyzoncie czasowym koszty oszacowano na: TAM: € 5,187.37, DUT+TAM: € 8,630.99
Analiza wrażliwości (metodyka)	Jednokierunkowa analiza wrażliwości badająca niepewność założeń przyjętych w modelu (parametry mogą ulec zmianie w codziennej praktyce klinicznej). Dodatkowo przeprowadzono analizę zakładającą 5% stopę dyskontową.
Wyniki oceny ekonomicznej	Leczenie DUT+TAM jest bardziej opłacalne niż leczenie TAM.

Bjerklund 2011 [9]	
Interwencje	Baczną obserwacją (WW), farmakoterapią (alfa-bloker (AB), inhibitor 5-alfa reduktazy), terapią skojarzoną, przezcewkową resekcją gruczołu krokowego (TURP), ostre zatrzymanie moczu (AUR).
Populacja	Mężczyźni w wieku 50 lat i więcej.
Technika analityczna	Analiza kosztów efektywność.
Kontekst analizy	Kraj/waluta: Norwegia/Euro Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: perspektywa społeczna
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	Źródła danych: badania CombAT i badania MTOPS.
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa w horyzoncie 4-letnim i dożywotnim. Model przedstawia 9 stanów, jakich może doświadczyć pacjent: łagodne BPH, umiarkowane BPH, ciężkie BPH, AUR, TURP łagodny stan po TURP, umiarkowany stan po TURP, ciężki stan po TURP, śmierć.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba TURP • Liczba AUR • QALY
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	W 4-letnim horyzoncie czasowym różnica w QALY pomiędzy terapią skojarzoną a monoterapią była nieznaczna. W dożywotnim horyzoncie czasowym przyrost QALY dla terapii skojarzonej był dwa razy większy niż dla monoterapii.
Ocena kosztów - wyniki	W 4-letnim horyzoncie czasowym koszty poszczególnych metod leczenia BPH oszacowano na: <ul style="list-style-type: none"> • € 676 WW • € 1601 inhibitor 5-alfa reduktazy: dutasteryd • € 1053 AB: tamsulozyna • € 1555 FDC (dutasteryd i tamsulozyna) W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty poszczególnych metod leczenia BPH oszacowano na: <ul style="list-style-type: none"> • € 1970 WW • € 4840 inhibitor 5-alfa reduktazy: dutasteryd • € 3093 AB: tamsulozyna • € 4738 FDC (dutasteryd i tamsulozyna)
Analiza wrażliwości (metodyka)	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.
Wyniki oceny ekonomicznej	W 4-letnim horyzoncie czasowym ICER uzyskany dla terapii skojarzonej był wyższy niż dla monoterapii AB. W dożywotnim horyzoncie czasowym monoterapia AB była tańsza od terapii skojarzonej.

Ismaila 2012 [10]	
Interwencje	Terapia skojarzona (tamsulozyna + dutasteryd) porównana została z monoterapią tamsulozyną lub dutasterydem.
Populacja	Mężczyźni w wieku 50 lat i więcej z umiarkowanymi i ciężkimi objawami dolnych dróg moczowych (LUTS).
Technika analityczna	Analiza koszty efektywność.
Kontekst analizy	Kraj/waluta: Kanada/CAN \$ Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: perspektywa kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia.
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	badanie CombAT
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa z cyklem długości jednego roku w horyzoncie 10-letnim i dożywotnym(25 lat). Model zawierał 6 wykluczających stanów zdrowia: łagodne objawy BPH, umiarkowane objawy BPH, ciężkie objawy BPH, AUR, TURP, śmierć.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	<ul style="list-style-type: none"> • QALY • AEs- zdarzenie niepożądane • Brak skuteczności
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • AEs- odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie: terapia skojarzona: 1.44%, TAM: 0.91%, DUT: 0.97%) • Brak skuteczności (odsetek pacjentów u których przerwano leczenie: terapia skojarzona: 0.83% %, TAM: 1.65% %, DUT:1.11 %) • Terapia skojarzona znacząco redukuje ryzyko AUR, operacji związanych z BPH oraz postępu choroby w porównaniu z monoterapią tamsulozyną. Nie ma zaś znaczących różnic pomiędzy terapią skojarzoną a terapią dutasterydem.
Ocena kosztów - wyniki	<p>Wyniki (terapia skojarzona vs. tamsulozyna):</p> <p>W 10-letnim horyzoncie czasowym koszty oszacowano na: TAM: \$3.445bn , DUT+TAM: \$7.400bn</p> <p>W dożywotnym horyzoncie czasowym koszty oszacowano na: TAM: \$5.073bn, DUT+TAM: \$11.497bn</p> <p>Wyniki (terapia skojarzona vs. dutasteryd):</p> <p>W 10-letnim horyzoncie czasowym koszty oszacowano na: DUT: \$7.435bn DUT+TAM: \$7.400</p> <p>W dożywotnym horyzoncie czasowym koszty oszacowano na: DUT: \$11.565bn, DUT+TAM: \$11.497bn</p>
Analiza wrażliwości (metodyka)	Analiza wrażliwości została przeprowadzona dla obu porównań.
Wyniki oceny ekonomicznej	Terapia skojarzona jest bardziej kosztowna niż terapia tamsulozyną. W dożywotnym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt za QALY wyniósł \$25,437. W porównaniu z dutasterydem, terapia skojarzona jest dominującą opcją od 2 roku (lepsze wyniki pacjentów przy niższych kosztach).

Ismaila 2012 Abstract [11]	
Interwencje	Terapia skojarzona (FDC: dutasteryd + tamsulozyna) w porównaniu z monoterapią tamsulozyną. Leczenie objawów łagodnego przerostu prostaty.
Populacja	312,448 mężczyzn w wieku 50 lat z BPH.
Technika analityczna	Analiza koszty efektywność.
Kontekst analizy	Kraj/waluta: Kanada/CAN \$ Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: prowincjonalny system opieki zdrowotnej w Quebec.
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	4-letnie badanie CombAT
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa. Przedstawiono 10- letni i dożywotni horyzont czasowy.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	Brak informacji w abstrakcie
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	Brak informacji w abstrakcie.
Ocena kosztów - wyniki	W 10-letnim horyzoncie czasowym ICER dla FDC w porównaniu z TAM wyniósł CAD \$29,860. W dożywotnim horyzoncie czasowym natomiast wyniósł CAD \$29,239.
Analiza wrażliwości (metodyka)	Analiza wrażliwości została przeprowadzona, aby ocenić stabilność modelu na zmiany dotyczące podstawowych parametrów.
Wyniki oceny ekonomicznej	FDC może być opłacalną metodą leczenia pacjentów z przerostem prostaty (z umiarkowanymi i ciężkimi objawami).

Antoñanzas 2010 Abstract [12]	
Interwencje	Terapia skojarzona (dutasteryd+tamsulozyna) w porównaniu do terapii tamsulozyną.
Populacja	Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego (BPH).
Technika analityczna	Analiza koszty-efektywność.
Kontekst analizy	Kraj/waluta: Hiszpania/Euro Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: perspektywa hiszpańskiej służby zdrowia
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	badanie CombAT oraz przegląd systematyczny literatury.
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa w horyzoncie 4 i 35-letnim. Zastosowano 3% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów jak i dla wyników skuteczności.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja ostrego zatrzymania moczu (AUR) • Operacje związane z BPH • QALY
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	Terapia skojarzona poprawia wyniki pacjentów (mniejsza liczba operacji i AURs).
Ocena kosztów - wyniki	<p>W 4-letnim horyzoncie czasowym całkowite koszty oszacowano na: TAM: € 1,373.90, DUT+TAM: € 2,184.43.</p> <p>Ponadto dzięki terapii skojarzonej można uniknąć kosztów rzędu € 81.66 na operacje i/lub AURs oraz zyskać € 14,023.32 za QALY.</p> <p>W 35-letnim horyzoncie czasowym całkowite koszty oszacowano na: TAM: € 5,187.37, DUT+TAM: € 8.630.99.</p> <p>Ponadto dzięki terapii skojarzonej można uniknąć kosztów rzędu € 79.10 na operacje i/lub AURs oraz zyskać € 8,750.15 za QALY.</p>
Analiza wrażliwości (metodyka)	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.
Wyniki oceny ekonomicznej	Terapia skojarzona jest bardziej efektywna ze względu na zmniejszenie AUR i/lub zmniejszenie liczby operacji, jak również bardziej opłacalna jeśli chodzi o koszty.

Baker 2009 Abstract [13]	
Interwencje	Terapia skojarzona (COMBO: dutasteryd+tamsulozyna) w porównaniu z monoterapią dutasterylem lub monoterapią tamsulozyną lub baczna obserwacją (WW).
Populacja	Pacjenci z BPH.
Technika analityczna	Analiza koszty efektywność.
Kontekst analizy	Brak informacji.
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	Typ badań: randomizowane, podwójnie zaślepiene, równoległe grupy.
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa w horyzoncie 4 letnim i dożywotnim.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	QALY
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	W obu horyzontach czasowych terapia COMBO zapewnia zysk w QALY.
Ocena kosztów - wyniki	Korzyści z zastosowania terapii COMBO stają się oczywiste w dłuższym horyzoncie czasowym.
Analiza wrażliwości (metodyka)	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.
Wyniki oceny ekonomicznej	Rezultaty osiągnięte w obu horyzontach czasowych potwierdzają, że COMBO jest bardziej opłacalną opcją leczenia pacjentów z łagodnymi objawami przerostu prostaty.

Bang 2010 Abstract [14]	
Interwencje	Terapia skojarzona (dutasteryd+tamsulozyna) w porównaniu z monoterapią tamsulozyna lub monoterapią dutasterydem.
Populacja	Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami BPH.
Technika analityczna	Analiza koszty-efektywność.
Kontekst analizy	Kraj/waluta: USA/US \$ Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: perspektywa społeczna Analiza była prowadzona dla 20-letniego okresu.
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	badanie CombAT.
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa z cyklem długości jednego roku.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	Brak informacji w abstrakcie.
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	Terapia skojarzona jest bardziej skuteczna niż terapia dutasterydem.
Ocena kosztów - wyniki	Terapia skojarzona jest droższa ale bardziej skuteczna . Wartość ICER jest równa \$197,625 dla umiarkowanych objawów i \$241,032 dla ciężkich objawów BPH.
Analiza wrażliwości (metodyka)	Analizę wrażliwości przeprowadzono, uwzględniając koszty, wartości użytkowe i stopę dyskontową (3% na rok).
Wyniki oceny ekonomicznej	Terapia skojarzona nie jest opłacalna w stosunku do terapii dutasterydem.

Ismaila Abstract [15]	
Interwencje	Terapia dutasteryd+tamsulozyna (FDC) w porównaniu z leczeniem bez FDC. Farmakoterapia (alfa-bloker (tamsulozyna doksazosyna, terazosyna, alfuzosyna), inhibitor 5-alfa reduktazy(finasteryd, dutasteryd).
Populacja	Mężczyźni w Quebec w wieku 50 i więcej z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami FDC.
Technika analityczna	Analiza wpływu na budżet.
Kontekst analizy	Kraj/waluta: Kanada/\$ Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: 3 lata
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	Brak informacji w abstrakcie.
Modelowanie	Brak informacji na temat modelu.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	Brak informacji w abstrakcie.
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	Brak informacji w abstrakcie.
Ocena kosztów - wyniki	Rezultatem wprowadzenia terapii FDC są oszczędności rzędu \$0.253M w ciągu trzech lat.
Analiza wrażliwości (metodyka)	Została przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości uwzględniająca niepewność dotyczącą udziałów w rynku.
Wyniki oceny ekonomicznej	Terapia FDC (dutasteryd+tamsulozyna) może wygenerować oszczędność kosztów.

Walker[44]	
Interwencje	Terapia dutasteryd 0,5 mg + tamsulozyna 0,4 mg porównana z monoterapią tamsulozyną 0,4 mg.
Populacja	Mężczyźni w wieku 50 i więcej z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami BPH.
Technika analityczna	Analiza koszty efektywność
Kontekst analizy	Kraj/waluta: UK/£ Perspektywa przyjęta w ocenie kosztów: Perspektywa krajowej służby zdrowia. Analiza była prowadzona dla 10-letniego i 25-letniego okresu.
Efektywność kliniczna interwencji – źródła danych i metody identyfikacji	badania CombAT
Modelowanie	Skonstruowano model Markowa, który przedstawia 6 stanów, jakich może doświadczyć pacjent: łagodne BPH, umiarkowane BPH, ciężkie BPH, AUR, stan po operacji, śmierć. Zastosowano 3,5% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów jak i dla wyników skuteczności.
Punkty końcowe, przyjęte jako miara efektywności klinicznej interwencji	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja ostrego zatrzymania moczu (AUR)- częstość występowania • Operacje związane z BPH- częstość występowania • QALY
Ocena efektywności klinicznej - wyniki	W obu horyzontach czasowych terapia COMBO (dutasteryd + tamsulozyna) zapewnia zysk w QALY. Terapia dutasteryd + tamsulozyna: <ul style="list-style-type: none"> • po 10 latach 7.363 • po 25 latach 13.665 Terapia tamsulozyna: <ul style="list-style-type: none"> • po 10 latach 7.318 • po 25 latach 13.565
Ocena kosztów - wyniki	Po 10 latach skumulowane, zdyskontowane koszty wyniosły: <ul style="list-style-type: none"> • dla terapii dutasteryd + tamsulozyna £3354 • dla terapii tamsulozyna £2777 Po 25 latach skumulowane, zdyskontowane koszty wyniosły: <ul style="list-style-type: none"> • dla terapii dutasteryd + tamsulozyna £5499 • dla terapii tamsulozyna £4275 W 10-letnim horyzoncie czasowym ICER wyniósł £12854. W 25-letnim horyzoncie czasowym natomiast wyniósł £12219.
Analiza wrażliwości (metodyka)	Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.
Wyniki oceny ekonomicznej	Skumulowane, zdyskontowane koszty są wyższe dla politerapii dutasteryd + tamsulozyna niż dla monoterapii tamsulozyną, jednak terapia COMBO zapewnia zysk w QALY. Terapia dutasteryd + tamsulozyna ma wysokie prawdopodobieństwo opłacalności w porównaniu do monoterapii.

8.4. Tablice trwania życia w 2011 r. Głównego Urzędu Statystycznego

Tabela 47.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny w zależności od wieku; Tablice trwania życia w 2011 Głównego Urzędu Statystycznego

Wiek mężczyzny	Prawdopodobieństwo zgonu	Przeciętne dalsze trwanie życia
40	0,00305	34,41
41	0,00335	33,52
42	0,00367	32,63
43	0,00404	31,75
44	0,00445	30,87
45	0,00490	30,01
46	0,00542	29,16
47	0,00600	28,31
48	0,00663	27,48
49	0,00733	26,66
50	0,00808	25,85
51	0,00889	25,06
52	0,00974	24,28
53	0,01065	23,51
54	0,01159	22,76
55	0,01259	22,02
56	0,01363	21,30
57	0,01473	20,58
58	0,01588	19,88
59	0,01710	19,20
60	0,01838	18,52
61	0,01972	17,86
62	0,02113	17,21
63	0,02261	16,57
64	0,02415	15,94
65	0,02577	15,32
66	0,02747	14,72
67	0,02929	14,12
68	0,03123	13,53
69	0,03334	12,95
70	0,03566	12,38
71	0,03823	11,82
72	0,04109	11,27
73	0,04429	10,73
74	0,04787	10,20
75	0,05187	9,69
76	0,05631	9,19
77	0,06122	8,71
78	0,06662	8,25
79	0,07253	7,80

Wiek mężczyzny	Prawdopodobieństwo zgonu	Przeciętne dalsze trwanie życia
80	0,07894	7,37
81	0,08588	6,96
82	0,09337	6,57
83	0,10141	6,19
84	0,11003	5,83
85	0,11925	5,49
86	0,12913	5,17
87	0,13968	4,86
88	0,15095	4,57
89	0,16298	4,29
90	0,17575	4,03
91	0,18944	3,78
92	0,20392	3,55
93	0,21919	3,33
94	0,23524	3,12
95	0,25207	2,93
96	0,26967	2,75
97	0,28802	2,58
98	0,30709	2,42
99	0,32686	2,28
100	0,34728	2,14

Wartości na podstawie Tablic trwania życia w 2011 r. Głównego Urzędu Statystycznego [6].

8.5. Wartości parametrów uwzględnionych w scenariuszach skrajnych

Tabela 48.
Wartości parametrów uwzględnionych w scenariuszach skrajnych: porównanie DUT+TAM vs TAM

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Scenariusz*	
				minimalny	maksymalny
Compliance	0,7	min	0,60	1	0
		max	1,00	0	1
Koszt DDD: tamsulozyna	0,77 zł	min	0,68 zł	0	1
		max	0,78 zł	1	0
Koszt DDD: dutasteryd	0,00 zł	min	-20%	1	0
		max	20%	0	0
Kwartalny koszt monitorowania	34,42 zł	min	-50%	1	0
		max	+50%	0	1
Koszt leczenia epizodu AUR	120,69 zł	min	-50%	0	1
		max	+50%	1	0
Kwartalny koszt leczenia zabiegowego BPH	3 501,33 zł	min	-50%	0	1
		max	+50%	1	0
Całkowity koszt leczenia działań niepożądanych	62,58 zł	min	-50%	1	0
		max	+50%	0	1
Kwartalne koszty leczenia po zabiegu chirurgicznym	8,61 zł	min	-50%	0	1
		max	+50%	1	0
Wyjściowa wartość IPSS	16,47	min	-20%	1	0
		max	+20%	0	1
D+T: zmiana IPSS względem wartości wyjściowej	wartości średnie	min	-SE	0	1
		max	+SE	1	0
D: zmiana IPSS względem wartości wyjściowej	wartości średnie	min	-SE	1	0
		max	+SE	0	0
T: zmiana IPSS względem wartości wyjściowej	wartości średnie	min	-SE	1	0
		max	+SE	0	1
D+T: prawdopodobieństwo wystąpienia AUR	0,0224	min	0,0151	1	0
		max	0,0296	0	1
D: prawdopodobieństwo wystąpienia AUR	0,0271	min	0,0192	1	0
		max	0,0350	0	0
T: prawdopodobieństwo wystąpienia AUR	0,0677	min	0,0554	0	1
		max	0,0799	1	0
D+T: prawdopodobieństwo konieczności zabiegu chirurgicznego	0,0236	min	0,0162	1	0
		max	0,0310	0	1
D: prawdopodobieństwo konieczności zabiegu chirurgicznego	0,0236	min	0,0162	1	0
		max	0,0310	0	0
T: prawdopodobieństwo konieczności zabiegu chirurgicznego	0,0782	min	0,0651	0	1
		max	0,0913	1	0
D+T: prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	0,2801	min	0,2582	1	0
		max	0,3021	0	1
D: prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	0,2101	min	0,1902	1	0
		max	0,2299	0	0

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Scenariusz*	
				minimalny	maksymalny
T: prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	0,1899	min	0,1708	0	1
		max	0,2091	1	0
Użyteczności: BPH	Fourcade 2012, model regresji liniowej	Tennvall 2006, EQ-5D model		0	0
		Tennvall 2006, VAS model		0	1
		użyteczność zależna od przedziału wg IPSS		1	0
Użyteczność: AUR	0,2500	min	0,1250	1	0
		max	0,3750	0	1
Użyteczność: zabieg chirurgiczny	0,2500	min	0,1250	1	0
		max	0,3750	0	1
Użyteczność: po zabiegu chirurgicznym	użyteczność jak w BPH	min	0,2500	1	0
		max	jak dla IPSS=0	0	1
Stopy dyskontowe	0,05 dla kosztów i 0,035 dla wyników zdrowotnych	0,05 dla kosztów i 0 dla efektów		1	0
		0 dla kosztów i 0 dla efektów		0	0
		0,05 dla kosztów i 0,05 dla efektów		0	1
Średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie	66	min	59	1	0
		max	73	0	1
Horyzont czasowy	30	min_1	4	0	1
		min_2	10	0	0

* wartość „1” oznacza, że parametr został uwzględniony w danym scenariuszu, wartość „0” (zero) oznacza, że parametr nie został uwzględniony w danym scenariuszu.

Tabela 49.
Wartości parametrów uwzględnionych w scenariuszach skrajnych: porównanie DUT+TAM vs DUT

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Scenariusz	
				minimalny	maksymalny
Compliance	0,7	min	0,60	1	0
		max	1,00	0	1
Koszt DDD: tamsulozyna	0,77 zł	min	0,68 zł	1	0
		max	0,78 zł	0	0
Koszt DDD: dutasteryd	0,00 zł	min	-20%	1	0
		max	20%	0	0
Kwartalny koszt monitorowania	34,42 zł	min	-50%	1	0
		max	+50%	0	1
Koszt leczenia epizodu AUR	120,69 zł	min	-50%	0	1
		max	+50%	1	0
Kwartalny koszt leczenia zabiegowego BPH	3 501,33 zł	min	-50%	0	0
		max	+50%	1	0
Całkowity koszt leczenia działań niepożądanych	62,58 zł	min	-50%	1	0
		max	+50%	0	1
Kwartalne koszty leczenia po zabiegu chirurgicznym	8,61 zł	min	-50%	1	0
		max	+50%	0	1
Wyjściowa wartość IPSS	16,47	min	-20%	1	0
		max	+20%	0	1
D+T: zmiana IPSS	wartości średnie	min	-SE	0	1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Scenariusz	
				minimalny	maksymalny
względem wartości wyjściowej		max	+SE	1	0
D: zmiana IPSS względem wartości wyjściowej	wartości średnie	min	-SE	1	0
		max	+SE	0	1
T: zmiana IPSS względem wartości wyjściowej	wartości średnie	min	-SE	1	0
		max	+SE	0	0
D+T: prawdopodobieństwo wystąpienia AUR	0,0224	min	0,0151	1	0
		max	0,0296	0	1
D: prawdopodobieństwo wystąpienia AUR	0,0271	min	0,0192	0	1
		max	0,0350	1	0
T: prawdopodobieństwo wystąpienia AUR	0,0677	min	0,0554	1	0
		max	0,0799	0	0
D+T: prawdopodobieństwo konieczności zabiegu chirurgicznego	0,0236	min	0,0162	1	0
		max	0,0310	0	1
D: prawdopodobieństwo konieczności zabiegu chirurgicznego	0,0236	min	0,0162	0	1
		max	0,0310	1	0
T: prawdopodobieństwo konieczności zabiegu chirurgicznego	0,0782	min	0,0651	1	0
		max	0,0913	0	0
D+T: prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	0,2801	min	0,2582	1	0
		max	0,3021	0	1
D: prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	0,2101	min	0,1902	0	1
		max	0,2299	1	0
T: prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	0,1899	min	0,1708	1	0
		max	0,2091	0	0
Użyteczności: BPH	Fourcade 2012, model regresji liniowej	Tennvall 2006, EQ-5D model		0	0
		Tennvall 2006, VAS model		0	1
		użyteczność zależna od przedziału wg IPSS		0	0
Użyteczność: AUR	0,2500	min	0,1250	1	0
		max	0,3750	0	1
Użyteczność: zabieg chirurgiczny	0,2500	min	0,1250	1	0
		max	0,3750	0	0
Użyteczność: po zabiegu chirurgicznym	użyteczność jak w BPH	min	0,2500	0	1
		max	jak dla IPSS=0	0	0
Stopy dyskontowe	0,05 dla kosztów i 0,035 dla wyników zdrowotnych	0,05 dla kosztów i 0 dla efektów		1	0
		0 dla kosztów i 0 dla efektów		0	1
		0,05 dla kosztów i 0,05 dla efektów		0	0
Średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie	66	min	59	0	1
		max	73	1	0
Horyzont czasowy	30	min_1	4	1	0
		min_2	10	0	0

* wartość „1” oznacza, że parametr został uwzględniony w danym scenariuszu, wartość „0” (zero) oznacza, że parametr nie został uwzględniony w danym scenariuszu.

Tabela 50.
Wartości parametrów uwzględnionych w scenariuszach skrajnych: porównanie DUT+TAM vs FINA+TAM

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Scenariusz	
				minimalny	maksymalny
Compliance	0,7	min	0,60	1	0
		max	1,00	0	1
Koszt DDD: tamsulozyna	0,77 zł	min	0,68 zł	0	1
		max	0,78 zł	1	0
Koszt DDD: finasteryd	0,97 zł	min	0,86	0	0
		max	0,99	1	0
DT: zmiana IPSS względem wartości wyjściowej	wartości średnie	min	-SE	0	1
		max	+SE	1	0
FT: zmiana IPSS względem wartości wyjściowej	wartości średnie	min	-SE	1	0
		max	+SE	0	1
Wyjściowa wartość IPSS	16,47	min	-20%	0	0
		max	+20%	1	0
Użyteczności: BPH	Fourcade 2012, model regresji liniowej	Tennvall 2006, EQ-5D model		0	0
		Tennvall 2006, VAS model		0	1
		użyteczność zależna od przedziału wg IPSS		0	0
Stopy dyskontowe	0,05 dla kosztów i 0,035 dla wyników zdrowotnych	0,05 dla kosztów i 0 dla efektów		1	0
		0 dla kosztów i 0 dla efektów		0	0
		0,05 dla kosztów i 0,05 dla efektów		0	1
Średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie	66	min	59	1	0
		max	73	0	1
Horyzont czasowy	30	min_1	4	0	1
		min_2	10	0	0

* wartość „1” oznacza, że parametr został uwzględniony w danym scenariuszu, wartość „0” (zero) oznacza, że parametr nie został uwzględniony w danym scenariuszu.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których wystąpiły epizody ostrego zatrzymania moczu w trakcie 4 lat terapii; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT).....	20
Tabela 2. Liczba, odsetki oraz iloraz szans obliczony dla pacjentów, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny związany z BPH po 4 latach terapii; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT).....	21
Tabela 3. Zmiany względem wartości wyjściowych oceniająca nasilenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w skali IPSS; DUT+TAM vs DUT+PL oraz DUT+TAM vs TAM+PL (CombAT)	21
Tabela 4. Średnie zmiany liczby punktów w skali IPSS względem wartości wyjściowych po 12 i 24 tygodniach leczenia; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (Mohanty 2006)...	22
Tabela 5. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT) ..	23
Tabela 6. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT) ..	23
Tabela 7. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)	24
Tabela 8. Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia raka prostaty; okres obserwacji 2 i 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)	24
Tabela 9. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon, okres obserwacji 4 lata; DUT+TAM vs TAM+PL oraz DUT+TAM vs DUT+PL (CombAT)	25
Tabela 10. Użyteczności stanów zdrowia dla BPH przyjęte w analizie podstawowej	26
Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia dla BPH rozważane w analizie wrażliwości.	26
Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia innych niż BPH przyjęte w analizie ekonomicznej.	27
Tabela 13 Średni koszt DDD grup leków według cząsteczek.....	28
Tabela 14 Cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Duodart®	29
Tabela 15 Produkt leczniczy Duodart®: wyznaczenie ceny detalicznej.....	29
Tabela 16 Produkt leczniczy Duodart®: odpłatność pacjenta oraz kwota refundacji	30
Tabela 17 Produkt leczniczy Duodart®: kwota refundacji z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.....	30
Tabela 18. Rodzaje testów oraz wizyty w poradniach związane z monitorowaniem leczenia BPH; na podstawie badania van Exel 2006	31
Tabela 19. Schemat monitorowania BPH; na podstawie opinii eksperta klinicznego	32
Tabela 20. Świadczenia związane z leczeniem AUR	34
Tabela 21. Świadczenia związane z interwencją chirurgiczną	34
Tabela 22. Zestawienie parametrów uwzględnionych w modelu	37
Tabela 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT	44
Tabela 24. Wyniki analizy koszty-użyteczność ; porównanie DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT; perspektywa NFZ	49

Tabela 25. Wyniki analizy koszty-użyteczność ; porównanie DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT; perspektywa NFZ+pacjent50

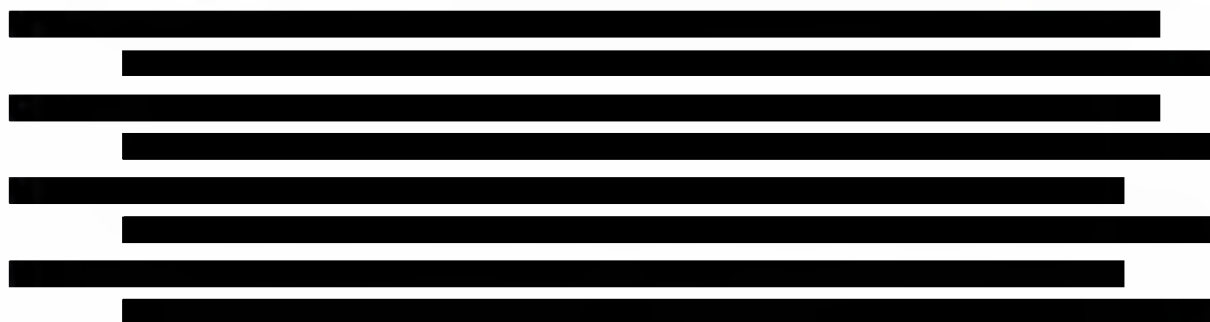


Tabela 30. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności produktu Duodart przy progu opłacalności77

Tabela 31. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania DUT+TAM vs FIN+TAM82

Tabela 32. Wyniki analizy koszty-użyteczność ; porównanie DUT+TAM vs FIN+TAM; perspektywa NFZ87

Tabela 33. Wyniki analizy koszty-użyteczność ; porównanie DUT+TAM vs FIN+TAM; perspektywa NFZ+pacjent88

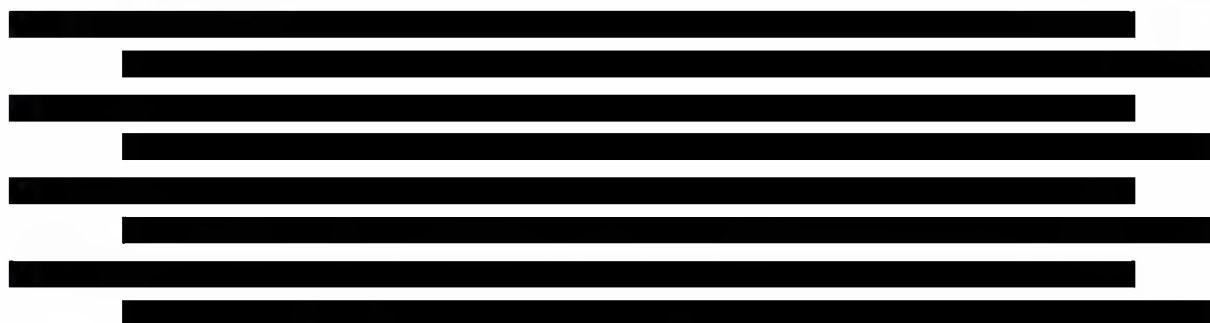


Tabela 38. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności produktu Duodart przy progu opłacalności98

Tabela 39. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne wykorzystane do budowy modelu Markowa108

Tabela 40. Zidentyfikowane publikacje opisujące użyteczności stanów zdrowia związanych z BPH110

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed111

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane113

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Embase115

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie CRD117

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie CEAR118

Tabela 46. Analizy ekonomiczne oceniające opłacalność terapii skojarzonej dutasteryd+tamsulozyna121

Tabela 47. Roczne prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny w zależności od wieku; Tablice trwania życia w 2011 Głównego Urzędu Statystycznego130

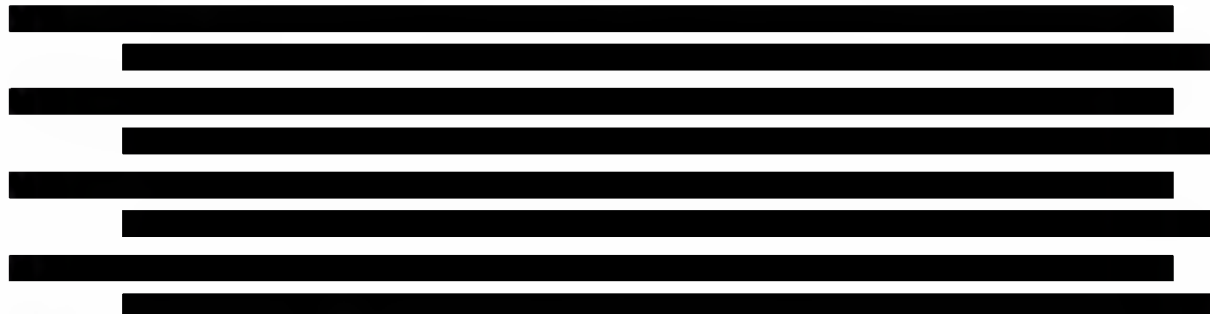
Tabela 48. Wartości parametrów uwzględnionych w scenariuszach skrajnych: porównanie DUT+TAM vs TAM132

Tabela 49. Wartości parametrów uwzględnionych w scenariuszach skrajnych: porównanie DUT+TAM vs DUT133

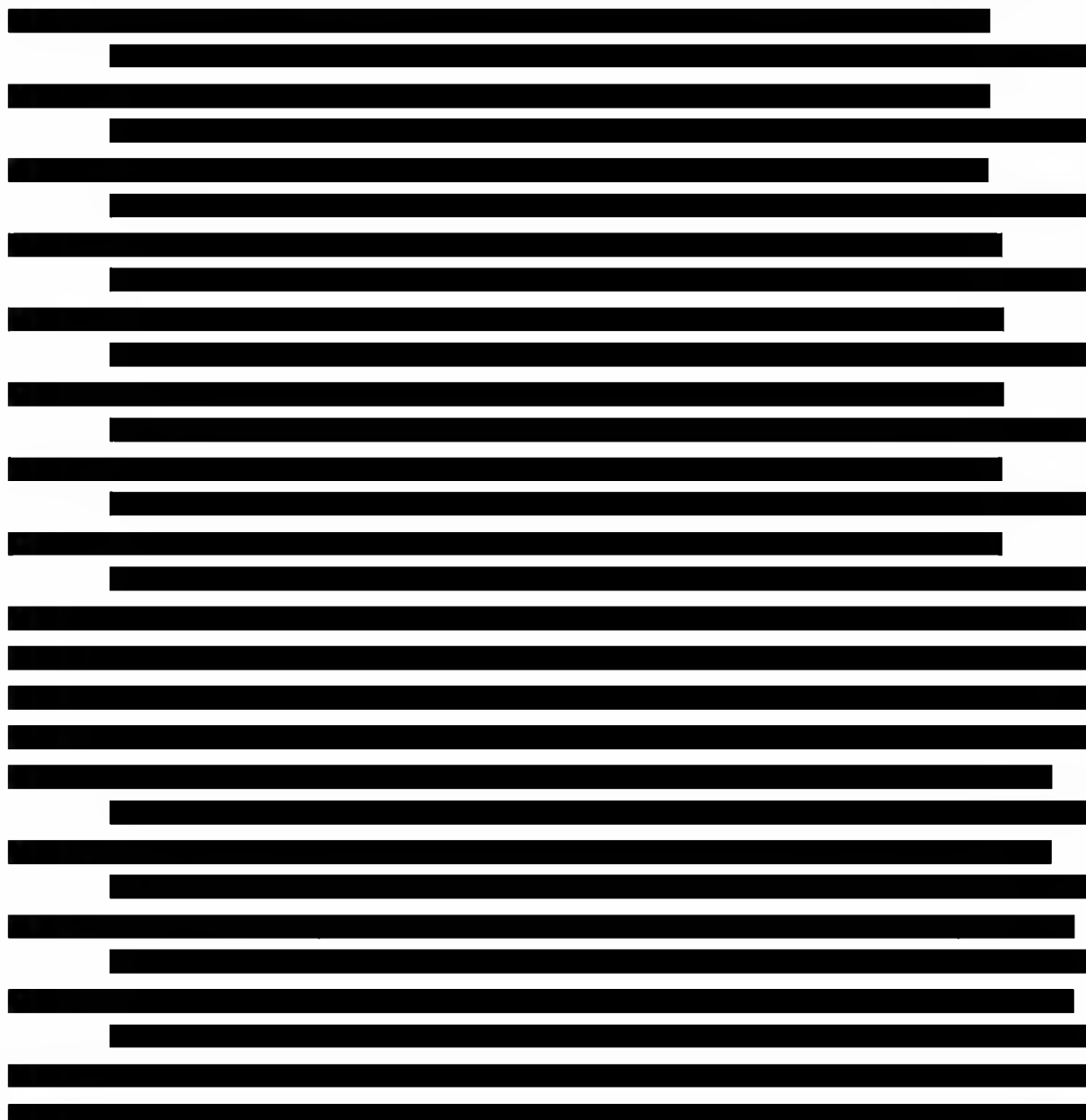
**Tabela 50. Wartości parametrów uwzględnionych w scenariuszach skrajnych: porównanie DUT+TAM
vs FINA+TAM.....135**

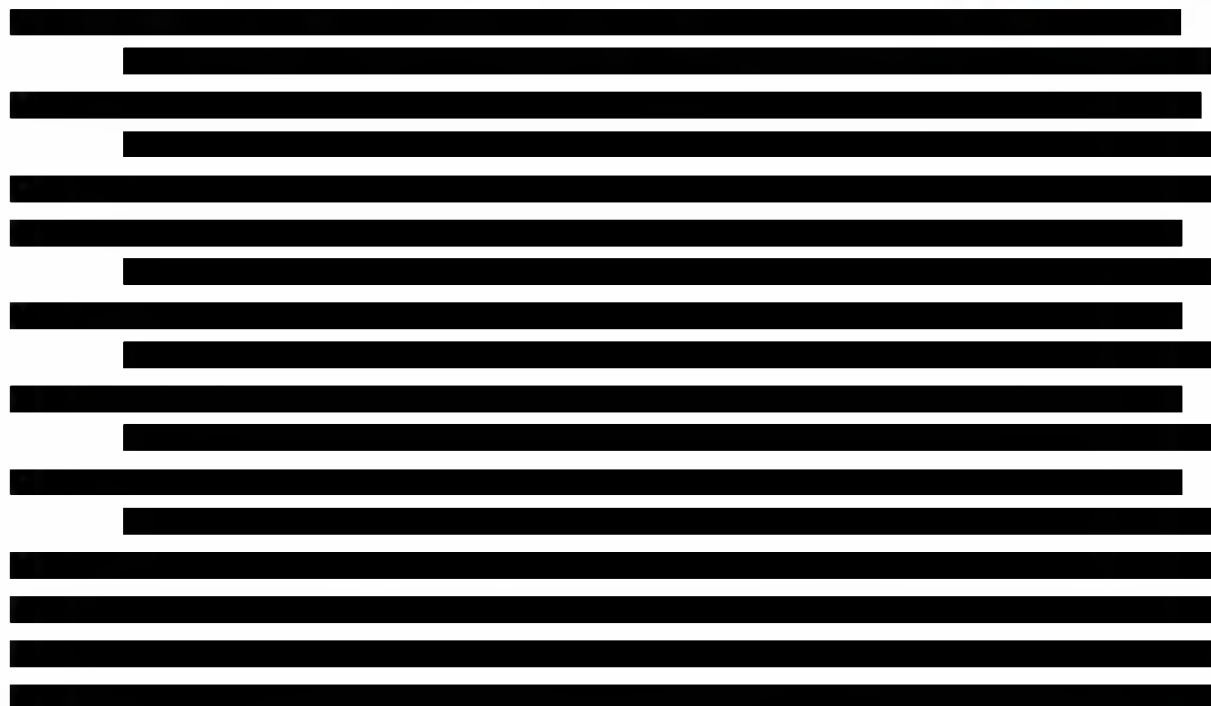
10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Użyteczność w stanie BPH w zależności od metody wyznaczania użyteczności oraz liczby punktów w skali IPSS27



Wykres 6. Struktura wyników zdrowotnych dla porównania DUT+TAM vs TAM i DUT+TAM vs DUT..49





Wykres 36. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): analizy ekonomiczne produktów łączonych dutasteride+tamsolusin119

Wykres 37. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): użyteczności w chorobie rozrost gruczołu krokowego120

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Struktura modelu Markowa.....	19
-------------------	--------------------------------------	-----------

12. PIŚMIENICTWO

1. 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, Dz.U.12.388.
2. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. dostęp on-line http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (ostatni dostęp 27.02.2013 r.)
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. z 2011 r. Nr 122, z późniejszymi zmianami.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. dostęp on-line <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31579> (ostatni dostęp 27.02.2013 r.)
5. Komunikat DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2012 r. opublikowane 27.02.2013, dostęp on-line: www.nfz.gov.pl/new/art/5331/refundacja_sty_lis_2012.xls (ostatni dostęp 27.02.2013)
6. Główny Urząd Statystyczny: Trwanie życia w 2011r. Data publikacji 2012-08-02, dostęp on-line: www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/qus/LUD_trwanie_zycia_2011.zip (ostatni dostęp 27.02.2013 r.)
7. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. Monitor Polski 2012 r. pozycja 836.
8. Antoñanzas F., Brenes F., Molero J.M et al., Cost-effectiveness of the combination therapy of dutasteride and tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperlasia in Spain, F., Actas Urológicas Españolas. 2011;35(2):65–71.
9. Bjerklund Johansen TE, Baker TM, Black LK, Cost-effectiveness of combination therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: a model based on the findings of the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. BJU INTERNATIONAL 2011, 109 , 731 – 738 doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10511.x.
10. Ismaila A., Walker A., Sayani A., et al., Cost-effectiveness of dutasteride-tamsulosin combination therapy for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: A Canadian

- model based on the CombAT trial. *Can Urol Assoc J* 2012.
<http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.12131>. Epub 2012 Nov (dostęp on-line:
<http://www.cuaj.ca/cuaj-jauc/vol6-no6-early-releases/12131.pdf>; ostatni dostęp
27.02.2013 r.)
11. Ismaila A, Posnett J, Walker A, et al., Cost-effectiveness of a new fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia in quebec, Canada. *Value in Health*, Volume 15, Issue 4, Page A194, June 2012.
 12. Antoñanzas F, Cozar JM, Brenes F, et al., Cost-effectiveness of combination therapy with dutasteride and tamsulosin for the treatment of moderate to severe benign prostatic hyperplasia in Spain. *Value in Health* (2010) 13:7 (A378). Date of Publication: November 2010. (dostęp on-line: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301511725335.pdf>; ostatni dostęp 27.02.2013 r.
 13. Baker TM, Black L, Bjerklund Johansen TE, Cost-effectiveness of combination therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Value in Health* (2009) 12:7 (A309). Date of Publication: October 2009, (dostęp on-line: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301510745204.pdf>, ostatni dostęp: 27.02.2013 r.)
 14. Bang SI, Hay J, Cost-effectiveness analysis of dutasteride, tamsulosin and combination therapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Value in Health* (2010) 13:3 (A78). Date of Publication: May 2010 (dostęp on-line <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301510723664.pdf>; ostatni dostęp: 27.02.2013 r.)
 15. Ismaila A, Posnett J, Walker A et al., Budget impact analysis of adding a new fixed-dose combination therapy of dutasteride and tamsulosin to the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia in Quebec, Canada. *Value in Health*, Volume 15, Issue 4 , Page A193, June 2012
 16. ██████████. Dutasteryd w połączeniu z tamsulozyną (Duodart®) w leczeniu pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, marzec 2013 r. Praca nieopublikowana.
 17. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Duodart® (dutasteryd+tamsulozyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2013. Praca nieopublikowana.
 18. Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, Haillot O, Morrill B, Black L, Montorsi F. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU Int* 2009;103: 919-926.

19. Becher E, Roehrborn CG, Siami P, Gagnier RP, Wilson TH, Montorsi F. The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on the storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12(4): 369-74.
20. Chung BH, Roehrborn CG, Siami P, Major-Walker K, Morrill BB, Wilson TH, Montorsi F. Efficacy and safety of dutasteride, tamsulosin and their combination in a subpopulation of the CombAT study: 2-year results in Asian men with moderate-to-severe BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12(2): 152-9.
21. Montorsi F, Henkel T, Geboers A, Mirone V, Arrosagaray P, Morrill B, Black L. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4 year data from the CombAT study. *Int J Clin Pract* 2010 May 7. [Epub ahead of print].
22. Protokół badania ARI40005 (GSK/Clinical Trial Register, (dostęp online: download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/20499.pdf, ostatni dostęp 27.02.2013 r.)
23. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F. The effects of Dutasteride, Tamsulosin and Combination Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Enlargement: 2-Year Results From the CombAT Study. *J Urol* 2008; 179(2): 616-621.
24. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Becher E, Miñana B, Mirone V, Castro R, Wilson T, Montorsi F; CombAT Study Group. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol* 2009;55(2): 461-71.
25. Siami P, Roehrborn CG, Barkin J, Damiao R, Wyczolkowski M, Duggan A, Major-Walker K, Morrill BB. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart® and Tamsulosin) trial rationale and study design. *Contemp Clin Trials* 2007; 28(6): 770-9.
26. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F. The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia:4-Year Results from the CombAT Study; *European Urology* 57 (2010) 123-131.
27. Mohanty NK, Singh UP, Sharma NK, Arora RP, Amitabh V. A comparative study of fixe dose of Tamsulosin with finasteride vs Tamsulosin with dutasteride in the management of benign prostatic hyperplasia; *Indian Journal of Urology*, 2006;22: 130-4.
28. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GE. Metody badań ekonomicznych programów zdrowotnych, VIA MEDICA, Gdańsk 2003, ISBN 83-7258-288-2.

29. S. A. Dutkiewicz: Zmiana standardów diagnostyczno-leczniczych w postępowaniu z chorymi na łagodny rozrost gruczołu krokowego 2009, Przegląd Urologiczny 2009/10/3 (55)
30. CEA Registry; <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>;
31. Informator NFZ o zawartych umowach. Dostęp on-line
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483> (ostatni dostęp 25.03.2013 r.)
32. Indeks leków Medycyny Praktycznej <http://www.mp.pl/>.
33. N.J.A. van Exel, M.A. Koopmanschap, J. McDonnell, C.R. Chapple, R. Berges, F.F.H. Rutten: Medical Consumption and Costs during a One-Year Follow-up of Patients with LUTS Suggestive of BPH in Six European Countries: Report of the TRIUMPH Study; European Urology 49 (2006) 92-102.
34. S. Dutkiewicz: Algorytm praktyczny farmakoterapii chorych na łagodny rozrost stercza (BPH); Studia Medyczne 2009; 13: 49-57.
35. M. Sosnowski: Postępy w diagnostyce i terapii w urologii – farmakologiczne leczenie łagodnego rozrostu stercza; Przew Lek 2010; 2: 58-62.
36. Medycyna Praktyczna, Baza leków, <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=22702> (ostatni dostęp 26.03.2013 r.)
37. DiSantostefano R.L., Biddle A.K., Lavelle J.P.: An evaluation of the economic costs and patient-related consequences of treatments for benign prostatic hyperplasia; BJU International 2006, 97: 1007-1016.
38. Eaddy M, Kruep E, Lunacsek O, Goodwin B. Establishing the clinical and economic benefits of adherence to 5-alpha reductase inhibitors in benign prostatic hyperplasia: an assessment of Medicare and Medicaid patients. Expert Opin Pharmacother. 2012 Dec; 13(18): 2593-600.
39. Trueman P, Hood SC, Nayak US, Mrazek MF. Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed 'benign prostatic hyperplasia', and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK. BJU Int. 1999 Mar;83(4):410-5.
40. Ragnarson Tennvall G, Hjelmgren J, Malmberg L. Under what conditions is feedback microwave thermotherapy (ProstaLund Feedback Treatment) cost-effective in comparison with alpha-blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms? Scand J Urol Nephrol. 2006;40(6):495-505.
41. Fourcade RO, Lacoïn F, Rouprêt M, Slama A, Le Fur C, Michel E, Sitbon A, Cotté FE. Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. World J Urol. 2012 Jun;30(3):419-26. doi: 10.1007/s00345-011-0756-2. Epub 2011 Sep 3.
42. R.L. DiSantostefano, A.K. Biddle, J.P. Lavelle: An evaluation of the economic costs and patient-related consequences of treatments for benign prostatic hyperplasia; BJU International 2006, 97: 1007-1016.

-
43. T. E. Bjerklund Johansen, J. A. Istad: Long-term cost analysis of treatment options for Benign prostatic hyperplasia In Norway; *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2007; 41: 124-131
 44. A. Walker, S. Doyle, J. Posnett, M. Hunjan: Cost-effectiveness of single-dose tamsulosin and dutasteride combination therapy compared with tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the UK. 2013 *BJU international* doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11659.